Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Ch. Hecker

Untersuchungen zur parenteralen Ernährung von Säuglingen und Kindern nach großen abdominellen Operationen unter Verwendung einer „muttermilchadaptierten" Aminosäurenlösung und von hypertonen Glucoselösungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ingrid Lewandowski
aus
München
1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0055

Untersuchungen zur parenteralen Ernährung von Säuglingen und Kindern nach großen abdominellen Operationen unter Verwendung einer „muttermilchadaptierten" Aminosäurenlösung und von hypertonen Glucoselösungen

Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Ch. Hecker

Untersuchungen zur parenteralen Ernährung von Säuglingen und Kindern nach großen abdominellen Operationen unter Verwendung einer „muttermilchadaptierten" Aminosäurenlösung und von hypertonen Glucoselösungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ingrid Lewandowski
aus
München
1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. W. Endres
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Ch. Hecker
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	7
1.1	Die Indikation zur parenteralen Ernährung	7
1.2	Die Wirkung der parenteralen Ernährung	8
1.3	Die historische Entwicklung der parenteralen Ernährung	11
1.4	Die verschiedenen Energieträger	13
1.4.1	Glucose	13
1.4.2	Kasein-Hydrolysat und Fibrin-Hydrolysat	14
1.4.3	Aminosäurenmischungen	15
1.4.4	Fett	15
1.5	Zielsetzung dieser Arbeit	17
2.	Der Aminosäurenstoffwechsel	18
2.1	Der Aminosäuren-Pool	18
2.2	Die Abbauwege für Aminosäuren	18
2.3	Metabolischer Übergang von Aminosäuren zu Kohlenhydraten	19
2.4	Der Bedarf an Aminosäuren	19
2.5	Die essentiellen Aminosäuren	20
2.6	Der quantitative Bedarf an essentiellen Aminosäuren	21
2.7	Der quantitative Bedarf an nichtessentiellen Aminosäuren	21
3.	Eigene Untersuchungen	23
3.1	Patienten und Methoden	23
3.2	Klinische Durchführung, zeitlicher Ablauf der Untersuchung	23
3.3	Parenterale Ernährung	24
3.4	Quantitative Aminosäurenbestimmung	26
3.5	Stickstoffbestimmungen	26
3.6	Statistische Methoden	27
4.	Ergebnisse	28
4.1	Aminosäurenspiegel im Plasma	28
4.2	Stickstoff-Bilanzen	35
4.3	Blutglucosewerte, Glucoseeinfuhr und Glucoseausscheidung im Urin	36
5.	Diskussion	39
5.1	Aminosäurenspiegel im Plasma	39
5.2	Stickstoff-Bilanzen	50
5.3	Blutglucosewerte, Glucoseeinfuhr und Glucoseausscheidung im Urin	55
6.	Zusammenfassung	58
7.	Anhang: Kasuistik	60
8.	Literaturverzeichnis	68

1. Einleitung

Die physiologische Ernährung von Kindern ist die orale Nahrungsaufnahme. Es gibt jedoch eine ganze Reihe von Gründen, die eine orale Ernährung ausschließen oder zumindest nicht wünschenswert erscheinen lassen. Ursachen dafür können unter anderem Enteritiden oder schwere Operationen, insbesondere abdominelle Operationen, sein.
Liegen solche Gründe vor, so kann die ausreichende Zufuhr an Nahrung auf zwei Wegen sichergestellt werden. Einmal wird zur verminderten Menge oral aufgenommener Nährstoffe und Flüssigkeit der Rest intravenös infundiert – die teilweise parenterale Ernährung –, zum anderen kann gleich von oraler Zufuhr abgesehen und das Kind vollständig parenteral ernährt werden. Diese Studie beschränkt sich im weiteren auf die Anwendung der vollständigen parenteralen Ernährung in der Pädiatrie.
Bei der totalen parenteralen Ernährung ist zu unterscheiden zwischen einer Zufuhr von isotonen Lösungen (z. B. 5%ige Glucoselösung), dabei wird die Flüssigkeitsmenge immer der limitierende Faktor der Kalorienzufuhr sein, und der Gabe von hypertonen Infusionslösungen. Wird der Kalorienbedarf alters- und größenentsprechend und gemessen an der oralen Nahrungsaufnahme eines gesunden Kindes berechnet, lassen sich in der parenteralen Ernährung hypertone Lösungen oft nicht vermeiden.
Ist ein Gewichts- oder Ernährungsdefizit auszugleichen, so kann eine erhöhte Nahrungszufuhr nötig sein (Hyperalimentation). Dieser, besonders in der amerikanischen Fachliteratur verwendete Begriff wird dort jedoch auch für normokalorische parenterale Ernährung benutzt.
Die Anwendung der totalen parenteralen Ernährungstherapie hat sich in den letzten Jahren vielfach als notwendig und lebensrettend erwiesen. Speziell in der Pädiatrie und der pädiatrischen Chirurgie sind einige gute Erfolge damit erzielt worden.

1.1 Die Indikation zur parenteralen Ernährung

Da diese Art der Ernährung jedoch neben der unzweifelhaft positiven Wirkung auch Risiken beinhaltet, bedarf sie einer strengen Indikationsstellung. Diese Indikation ist gegeben bei Risiko-Neugeborenen, Frühgeborenen oder hypotrophen Neugeborenen, welche an den ersten Tagen nach der Geburt zu schwach sind, um oral ernährt zu werden. Extreme Unreife mit Mangelschluckreflex und Aspirationsgefahr lassen bei ihnen eine parenterale Ernährung angezeigt sein. Eine kontrollierte Studie (1965) zeigte, daß die Mortalität Frühgeborener bei Frühfütterung aus diesen Gründen größer war als bei späterer oraler Nahrungsaufnahme (95). Gerade bei diesen Patienten kommt die parenterale Ernährung der „physiologischen" Ernährung noch am nächsten, da sie intrauterin „via placenta" ebenfalls parenteral erfolgt. Das unreife Neugeborene verfügt wohl auch über geringere Energiereserven in Form von Kohlenhydraten, Fett und Pro-

teinen und ist deshalb wahrscheinlich eher auf die Zufuhr von Energieträgern angewiesen.
Auch Marasmus und Proteinmangel stellen eine Indikation dar. Sie werden von verschiedenen Untersuchern als Ursache von Intelligenzminderung im Schulalter genannt (20, 48).
Ebenso wird die parenterale Ernährung bei der Aufrechterhaltung der Homöostase in Schock, nach Traumen, nach Streß, nach Blutungen, nach Ernährungs- und Stoffwechselstörungen, bei Erbrechen und Durchfall und bei Infekten mit Erfolg eingesetzt.
Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet ist die pädiatrische Chirurgie. Einige große postnatale Operationen des Intestinaltraktes und des Oesophagus wurden erst durch die längere parenterale Ernährung ermöglicht. Deshalb wurde begonnen, die Stoffwechselreaktionen der Kinder bei einer großen Operation zu untersuchen. Es scheint, daß die Anzahl der Todesfälle durch eine ausreichende postoperative intravenöse Ernährung gesenkt werden konnte (9, 10, 11).

1.2 Die Wirkung der parenteralen Ernährung

Unter Einbeziehung der Physiologie des Wasser-, Elektrolyt- und Energiehaushalts des Kindes ist eine der Aufgaben der postoperativen Infusionstherapie die Erhaltung von Osmolalität, Flüssigkeitsvolumen, Elektrolytzusammensetzung und -konzentration, um den ungestörten Ablauf der vitalen Funktionen zu garantieren. Je jünger das Kind ist, um so geringer ist die Toleranz gegenüber Störungen. Bei Erbrechen oder Durchfall besteht schneller die Gefahr der Exsikkose, da die Hälfte der Gesamtflüssigkeit sich im extrazellulären Raum befindet. Eine übermäßige intravenöse Flüssigkeitszufuhr verursacht leichter Ödeme. Die Wasserabgabe durch Lungen und Haut (Perspiratio insensibilis) richtet sich im wesentlichen nach der Körperoberfläche, welche im Verhältnis zum Körpergewicht immer größer wird, je jünger das Kind ist. Dies bedeutet im übrigen auch einen größeren Wärmeverlust und einen höheren Energieumsatz. Der Wasserbedarf ist infolge des großen Stoffumsatzes und wegen einer gewissen „Unreife" des renalen Regulationssystems (37) sehr groß, die Wasserreserven zum Nachschub bei Verlust jedoch gering (96). Bei unzureichender Flüssigkeitszufuhr droht ein Anstieg harnpflichtiger Substanzen und der osmotischen Konzentration im Serum. Klinische Zeichen der Dehydration sind verminderter Hautturgor, Einsinken der Fontanelle, trockener Mund und verminderter Tränenfluß. Neugeborene verlieren in den ersten Lebenstagen um 6 – 10 % ihres Körpergewichtes durch Verlust an Extrazellulärflüssigkeit. Bei starken Wasserverlusten (z. B. durch hohe Außentemperaturen) oder bei zu geringer Aufnahme von Nahrung kann es zwischen dem 2. und 4. Lebenstag zu einer transitorischen Hyperthermie kommen. Bei parenteraler Flüssigkeitszufuhr in der ersten Lebenswoche sollte die Flüssigkeitsmenge der Infusion die bei oraler Ernährung gefütterte Menge nicht überschreiten.

Einer ausgewogenen Elektolytzufuhr kommt eine gleich große Bedeutung zu, wie der Wasserbilanzierung. Es ist anzunehmen, daß Störungen im Wasserhaushalt, besonders die postoperativ gefürchtete „Überwässerung", häufig ihre Ursache nicht in einer zu umfangreichen Wasserzufuhr, sondern in einer zu geringen Elektrolytsubstitution haben (4).
Durch die parenterale Ernährung müssen alle Stoffwechselbedürfnisse befriedigt werden, so daß beim Kind nicht nur die Substanz erhalten bleibt, sondern darüber hinaus normales Gedeihen gewährleistet wird, d. h., daß zum Erhaltungsbedarf noch der Wachstumsbedarf kommt. Je jünger der Patient ist, um so wichtiger ist es, schnell eine positive Stoffwechselbilanz herbeizuführen. Neugeborene haben so lange einen katabolen Stoffwechsel, bis ausreichende Nahrung geboten wird. Es wurde berechnet, daß reife Neugeborene je nach Ausbildung ihres Fettdepots einen Energievorrat von 4 – 39 Tagen haben, wenn der Bedarf für das Wachstum unberücksichtigt bleibt (19, 5).
Durch die noch nicht voll entwickelte Enzymbildung bleibt der Kohlenhydratstoffwechsel des Neugeborenen in den ersten 4 Wochen besonders labil und erreicht erst danach eine gewisse Stabilität. Zum Beispiel erreicht die Hexokinase, das Enzym, das für die Phosphorylierung der Glucose verantwortlich ist, etwa erst nach 14 Tagen seine volle Aktivität. Die Glucokinase, die für die Umsetzung der Glucose verantwortlich ist, wird erst relativ spät gebildet. Für Frühgeborene und pränatal dystrophe Kinder gilt dies vermehrt (85).
Die Frage, welchen Einfluß eine prä- und postnatale Mangelernährung, besonders eine verminderte Aminosäurenzufuhr, auf die Entwicklung des Gehirns und der intellektuellen Fähigkeiten hat, wurde in Tierversuchen und sog. Feldstudien in Entwicklungsländern untersucht (23, 24, 25, 26, 48, 84). Dobbing et al fanden bei vergleichenden Tierversuchen (25), daß es bei den Säugetieren zwischen den Spezies keinen Unterschied in der generellen Reihenfolge des Gehirnwachstums gibt. Die einzigen zwei wichtigen Unterschiede bestehen in der Komplexität des Endprodukts und – wichtiger – in dem Zeitplan des Gehirnwachstums in Relation zur Geburt. Dadurch sind die Interpretationen der Ergebnisse der Tierversuche für den Menschen leichter möglich.
Die Ausbildung des Gehirns hat für die einzelnen Bestandteile verschiedene zeitliche Wachstumsperioden (25, 84). Der menschliche Gehirnwachstumsspurt reicht von der Mitte der Schwangerschaft bis zum Alter von ca. 18 Monaten. In dieser Zeit ist das Gehirn besonders anfällig auf Störungen (vulnerable Phase). Der größte Teil der verwundbaren Phase des Gehirns liegt also in der Zeit nach der Geburt. Die hauptsächliche Vermehrung reicht bis weit ins zweite Lebensjahr. Zu dieser Zeit ist die Anzahl der Zellen immer noch kleiner als bei Erwachsenen. Die Zeit von der 10. bis zur 18. Schwangerschaftswoche ist die Hauptperiode der menschlichen Neuroblasten-Multiplikation. Der Gehirnwachstumsspurt beginnt nicht vor dem Ende der Phase der Neuroblasten-Multiplikation, die Anzahl der Neuronzellen der Erwachsenen ist bei Säugetieren dann vollständig. Die mütterlichen Umweltfaktoren, wie z. B. Unterernährung in

der Schwangerschaft, werden bis zum Beginn des 3. Trimesters das fötale Gehirnwachstum nicht ernstlich beeinflussen. In der danach einsetzenden Phase der hauptsächlichen Größenzunahme des Gehirns, der „vulnerablen Phase", bewirkt eine Wachstumsverzögerung folgendes: kleinere Gehirngröße, weniger Zellen, verminderte Lipide, herabgesetzte Enzymaktivität (23).
Bei Untersuchungen an Gehirnen von Ratten (24) auf Wachstumsverzögerung wurde die Hypothese bewiesen, daß das Gehirnwachstum durch leichte Unterernährung in der Wachstumsperiode sich nicht zeitlich, sondern quantitativ verschiebt. Es wird nicht normales Wachstum später erreicht, sondern es wird zur richtigen Zeit geringeres Wachstum erlangt. Beobachtungen an erwachsenen Ratten (25), welche nach früher Unterernährung bis zur Entwöhnung (dies entspricht beim Menschen dem Alter von 2 Jahren) anschließend normal ernährt worden waren, ergaben, daß die Gehirne klein waren. Es handelte sich um echte Mikrocephalie.
Dobbing et al. meinen (23), daß es unsicher sei, ob unterernährte Tiere eine geringere Kapazität im Erlernen neuen Verhaltens haben. Sicher haben sie jedoch eine verminderte Aktivität beim Ergründen neuen Raumes, Überreaktion bei Streßsituationen und erhöhte Freßneigung bei Hunger. Für den Menschen (25) zweifeln sie einen direkten Zusammenhang zwischen dem Fehlen einzelner Nahrungsbestandteile und vermindertem Gehirnwachstum an, da das Gehirn quantitativ wenig benötige, gemessen an der Größe des Gesamtpools.
Andere Untersucher (84, 48) sehen jedoch einen Zusammenhang zwischen Eiweißmangel und geistiger Entwicklung. Säuglinge (84), welche bereits in utero ungenügend versorgt wurden und in der Postnatalperiode erneut zu wenig Eiweiß erhielten, erleiden eine ganz besonders ausgeprägte Störung der körperlichen und geistigen Entwicklung. Verminderung der Eiweißzufuhr unter ein bestimmtes Minimum während der Postnatalperiode führt zu einer statistisch gesicherten Herabsetzung des IQ. 74 männliche Patienten im Alter zwischen 5½ und 10 Jahren, die in den ersten 2 Lebensjahren an Marasmus, Kwashiorkor und Marasmic-Kwashiorkor erkrankt waren, wurden untersucht (48). Dabei verglich man ihre geistige Entwicklung und ihren Intelligenzquotient mit altersentsprechenden Geschwistern, Schulkameraden und Nachbarn. Sie hatten signifikant erniedrigte Intelligenzniveaus. Es konnte jedoch kein Unterschied dadurch festgestellt werden, zu welchem Zeitpunkt sie in den ersten 2 Lebensjahren erkrankt waren.
Deshalb ist die Erhaltung des Eiweißbestandes eine entscheidende Aufgabe des Stoffwechsels. Nur ca. 3 – 5 % des Gesamtproteinbestandes kann unter besonderen Stoffwechselbedingungen relativ leicht und schnell metabolisiert werden. Dieser sogenannte „labile protein pool" (93) ist jedoch strukturgebunden in der Muskulatur, der Leber und der Darmwand eingelagert. Bei schweren Eiweißverlusten, wie sie bei Streß und Mangelernährung vorkommen, werden diese Eiweiße offensichtlich nach einem bestimmten hierarchischen Prinzip abgebaut. Untersuchungen an Kindern, die wegen Mangelernährung gestorben waren, er-

gaben, daß das Gehirngewicht noch zu 90 % erhalten war, während das Muskelgewicht auf 30 % zusammengeschmolzen war. Dazwischen lagen in der Reihenfolge der Gewichtsabnahme die Knochen, die Nieren, die Haut und das Herz. Das Gesamtgewicht war im Durchschnitt auf die Hälfte reduziert.
Ein solcher Eiweißverlust führt zu schweren strukturellen und funktionellen Veränderungen der zunächst betroffenen Organe. Die Ernährung mit Kohlenhydraten kann zwar die kalorische Situation bessern, auch den Eiweißabbau bremsen, aber nicht verhindern.
Diese allgemeinen Überlegungen zur Notwendigkeit der parenteralen Ernährung gelten voraussichtlich genauso bei Operationen im Säuglingsalter, da bei größeren Eingriffen oft schon prä-, sicher aber postoperativ ein Mangelzustand vorliegt.

1.3 Die historische Entwicklung der parenteralen Ernährung

Wenn auch die biochemischen Grundlagen der Ernährungsphysiologie noch nicht so lange erforscht sind, so wurde doch der nicht-oralen Ernährung schon seit einiger Zeit ein großes Interesse entgegengebracht. Der wohl erste Bericht von intravenöser Ernährung stammt aus dem Jahre 1656 von Sir Christopher Wren (30). Er befestigte einen Gänsefederkiel an einer Schweineblase und fütterte einem Hund intravenös Wein, Bier und Opium.
Nahezu 200 Jahre später, 1843, infundierte Claude Bernard Tieren Zuckerlösung.
1896 haben Biedl und Kraus zum ersten Mal Menschen mit Glucoselösung parenteral ernährt.
Der nächste große Schritt war die Einführung eines Proteinhydrolysats in die intravenöse Ernährung durch Henriques und Andersen 1913 (46). Dieses Hydrolysat wurde durch die Verdauung von Ziegenmuskeln mit Pancreatin und Darmmukosa gewonnen. Sie verabreichten einer Ziege 16 Tage lang eine Mischung von Proteinhydrolysat, Glukose und Kochsalzlösung in Form einer kontinuierlichen i. v. Infusion.
Die Bedeutung dieser Arbeit wurde bis 1937 übersehen, dann erst begann Elman (32) seine Versuche zur Verbesserung der Ernährung operierter Patienten. Er benutzte eine 5 %ige Aminosäurenlösung, die aus schwefelsaurem Hydrolysat von Kasein gewonnen und der Tryptophan und Cystein beigefügt wurde. Elman untersuchte Hunde, die durch einen Aderlaß einen großen Teil ihres Blutvolumens verloren hatten. Nach der Infusion einer Lösung mit 5 % Aminosäuren und 5 % Glucose wurden Blutproben auf das Zellvolumen und Gesamteiweiß untersucht. Das Blut regenerierte sich offensichtlich innerhalb von 6 Stunden. Einer Kontrollgruppe war nur eine 10 %ige Glucoselösung infundiert worden. Bei diesen Hunden zeigten die Blutwerte nach 6 Stunden keine und nach 24 Stunden nur wenig Regeneration.
Im Jahre 1939 berichteten Elman und Werner (33) über den ersten Gebrauch

von sauren Proteinhydrolysaten beim Menschen. Positive Stickstoff-Bilanzen, die erstmals nach der Kjeldahl-Methode und mit dem Nessler'schen Reagenz bestimmt wurden, waren bei Patienten postoperativ und bei solchen mit inoperablen Karzinomen aufrechterhalten worden. Sie erhielten in 24 Stunden eine Mischung aus 20 g säurehydrolysiertem Casein unter Zusatz von Tryptophan zusammen mit 4 Litern 10 %iger Glucose und 750 ml isotoner Kochsalzlösung.

In den folgenden Jahren wurden enzymatische Hydrolysate von Casein hergestellt und erwachsenen Patienten gegeben (34). Dabei stellte sich eine ausgeglichene N-Bilanz und ein Anstieg der Serum-Protein-Konzentration ein. Der klinische Zustand der Patienten war besonders bei schweren Operationen deutlich besser. Außerdem beschrieben 1940 Shol und Blackfan (86) als erste die intravenöse Gabe von Aminosäuren an Kinder, zusammengesetzt nach einer Empfehlung von Rose für Ratten. Ein entscheidender Unterschied zur Gabe von Casein-Hydrolysaten, welche parallel dazu untersucht wurde, konnte dabei nicht festgestellt werden.

Rose et al. haben 1957 als erste die schon früher vielfach ausgesprochene Vermutung, daß der Bedarf des Menschen an Eiweiß in Wirklichkeit ein Bedarf an den einzelnen Aminosäuren ist, experimentell bewiesen. Es gelang ihnen auch, den Bedarf an den einzelnen essentiellen Aminosäuren zu ermitteln (74 – 81). Während des zweiten Weltkrieges wurde erkannt, daß der Nahrungsbedarf von traumatisierten Patienten mittels einer parenteralen Ernährung mit Proteinhydrolysat und 5 – 10 %iger Glucose, die über periphere Venen verabreicht wurde, nicht ausreichend gedeckt werden konnte (36). Diese Mischung reichte nicht aus, um genügend Kalorien zu liefern und damit sicherzustellen, daß die zugeführten Aminosäuren nur zur Synthese von Proteinen und nicht zur Energiegewinnung verbraucht wurden. Die Alternative dazu wäre die Gabe von sehr hohen Volumenmengen (5 – 10 Liter) oder sehr konzentrierten Lösungen gewesen. Aus diesen Gründen wurden Versuche mit intravenösen Fett-Emulsionen unternommen. Fett ist sehr hochkalorisch (9 Kcal/g) und kann durch periphere Venen gegeben werden. Auf die Komplikationen, die dabei auftreten können, wird an späterer Stelle eingegangen.

An einem 5 Monate alten Kind mit starkem Marasmus haben erstmals Helfrick und Abelson (45) 1944 mit parenteraler Ernährung ein befriedigendes Ergebnis erzielt. Der Zustand des Kindes war so schlecht, daß „alle Beobachter der Meinung waren, daß es nicht mehr als ein oder höchstens zwei Tage überleben würde". Indem sie eine Mischung aus 50 %iger Glucose und 10 %igem Kaseinhydrolysat in Kochsalzlösung infundierten, gefolgt von homogenisierter Olivenöl-Lecithin-Emulsion, waren sie in der Lage, 130 Kalorien in 150 ml/kg/d über die Vena saphena zuzuführen. Ungeachtet der Thrombophlebitis wurde die totale parenterale Ernährung über 5 Tage aufrechterhalten. Am Ende dieser Zeit wurde der Zustand des kleinen Patienten wie folgt beschrieben: „Das Fettpolster auf den Wangen war wiedergekommen, die Rippen staken weniger heraus, der all-

gemeine Ernährungszustand war viel besser und der vorherige Ausdruck von schrecklichem Leiden war vergangen."
Nach diesen ersten positiven Ergebnissen versuchten in den folgenden 20 Jahren viele diese beeindruckenden Leistungen zu wiederholen, um der verschiedenen Ernährungsprobleme Herr zu werden. Einer der Hauptgründe dafür, daß sich kein allgemeiner Erfolg einstellte, war der Mangel an Kalorien, die über periphere Venen zugeführt werden konnten, so daß die infundierten Aminosäuren nicht, oder nicht ausreichend anabolisiert werden konnten. 1959 beschrieb Francis Moore (66) den Gebrauch der Vena cava superior zur Infusion von konzentrierter Glucose. 1968 gelang es Dudrick et al. (29), über einen zentralen Venenkatheter durch die Vena cava sup. konzentrierte Nährlösung über lange Zeit zu infundieren. Er begründete die gute Verträglichkeit damit, daß bei langsamer, kontinuierlicher Infusion die hyperosmolare Lösung in dem hohen Blutstrom der großen Venen so weit verdünnt würde, daß sie nicht die Gefäße angriffe. Die erste Untersuchung war an Hundebabys gemacht worden, welche man in der 8. Lebenswoche in 2 Gruppen teilte. 4 Wochen später wurden bei einer Gruppe Katheter percutan in die Vena cava sup. eingebracht. Diese bekamen durch den Katheter hypertone Glucoselösungen und Fibrinhydrolysate als einzige Nahrung, ergänzt durch Vitamine und Mineralstoffe. Ihre größengleichen Wurfgefährten wurden oral gefüttert mit dem gleichen Protein- und Kaloriengehalt. Die Hunde, die parenteral über 72 – 256 Tage ernährt worden waren, stimmten mit den oral gefütterten Hunden in Gewichtszunahme, Entwicklung und Skelettwachstum überein. Die Effektivität der totalen parenteralen Ernährung über einen zentralen Venenkatheter hat Dudrick und seine Gruppe auch an 30 Patienten mit chronischen gastrointestinalen Erkrankungen bei Langzeiternährung erwiesen. Ebenso hatten sie außerordentlich guten Erfolg bei einem 1,8 kg schweren Kind mit nahezu totaler Dünndarmatresie, welches durch parenterale Ernährung normales Wachstum und Entwicklung erreichte.

1.4 Die verschiedenen Energieträger

1.4.1 Glucose

Unter den verschiedenen Energielieferanten wird Glucose am längsten verwendet. Da die Glucose ein leicht nutzbares und bevorzugtes Substrat des Stoffwechsels ist und die Hauptenergiequelle darstellt, wurden isotone Glucoseinfusionen benutzt, um kurzzeitige Energie- und Wasserdefizite auszugleichen.
Anstatt Glucose wurden vielfach auch die Zuckeraustauschstoffe Sorbit, Fructose und Xylit verwendet. Als Argument dafür wurde angeführt, daß es bei dem gemeinsamen Sterilisieren von Glucose und Aminosäuren zur Maillard-Reaktion kommt, bei den anderen Zuckern jedoch nicht. Dagegen ist zu sagen, daß sich die Maillard-Reaktion vermeiden läßt, wenn Glucose und Aminosäuren erst

nach dem Sterilisieren gemischt werden. Die schnelle Verwertung der Austauschstoffe ist (14) nicht gegeben. Sorbit, der Alkohol der Fructose, wird im Stoffwechsel durch Oxydation in Fructose umgewandelt. Desgleichen wird im Pentosephosphat-Zyclus aus Xylit, einem Alkohol der Pentose Xylose, durch eine Transketolase Fructose hergestellt. Diese wird in die Glykolyse eingeschleust und zu 70 % in Glucose und zu 30 % in Lactat umgewandelt. Das Lactat kann eine Azidose verstärken. Damit, daß wieder Glucose entsteht, ist das Argument der Insulinunabhängigkeit widerlegt. Diese Umwandlungen gehen nur in der Leberzelle vor sich. Fructose kann also nur von der Leber, jedoch nicht vom Gehirn, dem Fettgewebe und der Muskulatur aufgenommen werden. Bei Neugeborenen, die in der postnatalen Phase zur Hypoglykämie neigen, ist dies besonders nachteilig. Weiter wurde untersucht (7, 85), wie schwer die Veränderungen sind, die durch Fructoseinfusion im Leberzellstoffwechsel auftreten. Man findet einen Abfall des energiereichen ATP und eine elektronenoptische Veränderung der Leberzelle. Im Tierexperiment wurde eine Hemmung der RNS und der Proteinsynthese unter Fructoseinfusion gefunden. Die Folge der Veränderung dieser intrazellulären Adeninnucleotide ist ein Harnsäureanstieg im Blut. Wir haben uns deshalb bei dieser Untersuchung auf Glucose als einziges Kohlenhydrat beschränkt. Die Zuführung größerer Kalorienmengen wurde hier aber auch erst durch den Gebrauch des zentralen Venenkatheters ermöglicht, da hypertone Lösungen die peripheren Gefäßwände schädigen. Für eine langzeitige Ernährung eignet sich Glucose allein nicht, da hierbei alle essentiellen Nahrungsbestandteile fehlen.

1.4.2 Kasein-Hydrolysate und Fibrin-Hydrolysate

Als man vor 20 – 30 Jahren die Notwendigkeit erkannte, bei ausschließlich parenteraler Ernährung auch Aminosäuren zuzuführen, da sie zur Proteinsynthese, dem Wachstum und der Wundheilung notwendig sind, war es technisch noch nicht möglich, kristalline Aminosäuren in ausreichender Menge herzustellen. Da freie Aminosäuren auch über die chemische und enzymatische Hydrolyse von Proteinen gewonnen werden können, beschritt man diesen Weg. Die zuerst gebräuchlichen Aminosäurenmischungen bestanden aus Kasein- und Fibrinhydrolysaten. Damit erzielte man während der parenteralen Ernährung, genau wie später mit den L-Aminosäurenmischungen, positive Stickstoffbilanzen bei Kindern und Erwachsenen. Diese Hydrolysate bestehen aus 40 – 50 % freien Aminosäuren, der Rest sind schwer verwertbare Tri- und Dipeptide. Die Zusammensetzung schwankt stark und ein Einfluß auf die Menge der essentiellen und nicht essentiellen Aminosäuren ist schwer zu erreichen. Eine schwerwiegende Nebenwirkung sind die durch hohen Ammoniakgehalt verursachten Hyperammonämien. In diesen Infusionslösungen wurden NH_3-Konzentrationen gefunden, die bis zum 150-fachen höher als in L-Aminosäurenlösungen waren (3, 19, 31, 35, 44, 51). Die Verwendung von Proteinhydrolysaten zur parenteralen Ernährung Neugeborener ist deshalb kontraindiziert. Es kann zur Azidose, gastrointe-

stinalen Störungen, Muskelschwäche, Convulsionen und Koma, verursacht durch Hyperammonämie, kommen (48). Freier Ammoniak in unphysiologisch hohen Konzentrationen führt zu neurotoxischen Symptomen wie Zittern, verwaschener Sprache, Sehstörungen, schließlich Koma und Exitus. Solche Hyperammonämien wurden bei heriditären Defekten verschiedener Enzyme des Harnstoffzyklus gefunden (44). In einer vergleichenden Untersuchung (3) wurde bei Verwendung eines Kasein-Hydrolysats eine geringere Gewichtszunahme als nach Infusion einer Aminosäurenlösung gefunden. Außerdem wurde festgestellt (39), daß in Infusionslösungen mit Kaseinhydrolysat bei Zimmertemperatur ein deutlich stärkeres Pilzwachstum als in solchen mit kristallinen Aminosäurenmischungen auftritt.

1.4.3 Aminosäurenmischungen

Die Eiweißmoleküle werden von Grund auf aus Aminosäuren und nicht über Peptide als Zwischenstufen aufgebaut. Die Proteinneubildung aus freien Aminosäuren erfolgt unvergleichlich schneller als aus Plasmaeiweiß, welches zuerst aufgespalten werden muß. Deshalb muß der Bedarf durch Gaben von freien L-Aminosäuren gedeckt werden. D-Aminosäuren sind unphysiologisch und können nicht für die Eiweißsynthese verwendet werden, sondern höchstens als unspezifische Stickstoffquelle dienen. Da die Technik mittlerweile in der Lage ist, mittels Elektrophorese und Säulenchromatographie einzelne Aminosäuren zu isolieren, gehen die klinischen Untersuchungen der letzten 10 Jahre dahin, die optimale Zusammensetzung einer Aminosäurenlösung zu ermitteln. Es wurden sogenannte „bedarfsadaptierte" Lösungen entwickelt, die sich an die von Rose bestimmten Minimalbedarfszahlen (82) anlehnen und so Aminosäurenimbalanzen vermeiden wollen. Um eine Lösung mit hoher biologischer Wertigkeit zu erhalten, wurde eine Aminosäurenmischung auf der Basis der Kartoffel-Ei-Diät (52) entwickelt. Sogenannte „blutspiegel-adaptierte" Lösungen versuchen sich an die Zusammensetzung des Plasmaaminosäuren-Pools heranzutasten. Die „ideale" Lösung für die Pädiatrie sollte sowohl den statischen Gesichtspunkt der Plasmahomöostase als auch den dynamischen Gesichtspunkt unterschiedlicher Stoffwechselraten des Kindes und toxische Effekte berücksichtigen.
Es sollten alle essentiellen und für die Kinder semiessentiellen Aminosäuren sowie ein Stickstoffdonator zum genügenden Aufbau nichtessentieller Aminosäuren enthalten sein. Die Konzentration der einzelnen Aminosäuren darf nicht zu hoch sein, da sonst bei Neugeborenen u. U. transitorische Hypertyrosinämien, Hyperphenylalaninämien, Hyperhistidinämien, Hypermethioninämien, Cystathinurien etc. vorkommen können (13).

1.4.4 Fett

Um bei der ausschließlich parenteralen Ernährung ein energiereicheres Substrat zuzuführen und so große Flüssigkeitsvolumina zu vermeiden, bieten sich

Fettinfusionen an. Fett hat 9 Kcal/g und nur einen geringen osmotischen Druck, so daß eine Infusion über periphere Venen möglich ist. Die damit mögliche Reduktion der Glucosemenge erniedrigt den osmotischen Druck der Gesamtlösung. Die Toleranz und die Toxizität der Infusate zeigen je nach Art der Zusammensetzung erhebliche Unterschiede, jedoch dürften die heute verwendeten Lösungen, die aus Sojaöl bereitet werden, gut verträglich sein (9). Sojabohnenöl-Emulsionen bestehen aus fraktioniertem Sojaöl mit Phosphatit-Emulgatoren und enthalten einen hohen Anteil ungesättigter Fettsäuren, besonders Linolensäure. Als unerwünschter Vorgang wurde bei Tierversuchen die Speicherung von Fett-Tröpfchen im RES beobachtet, dies könnte die Infektabwehr beeinträchtigen (50).

Typische Gerinnungsveränderungen bei Kaninchen nach intravenöser Zufuhr bestimmter Fettemulsionen auf Baumwollsaatölbasis sind eine Thrombocythopenie, eine Fibrinogenopenie und eine Aktivitätsminderung der Faktoren II und V. Diese Störungen der Hämostase sind ausgeprägter und gleichen dem Bild einer Verbrauchscoagulopathie, wenn die Gabe der Fettemulsion mit einer intravenösen Injektion von Endotoxin kombiniert wird. Morphologisch finden sich dann Blutungen und intravasale Fibrinpräzipationen im Bereich zahlreicher Organe. Vergleicht man die Wirkung von Fettemulsion auf der Basis von Sojabohnenöl mit derjenigen auf der Basis von Baumwollsaatöl, so sind die Gerinnungsveränderungen bei Verwendung von Baumwollsaatölpräparaten sehr viel ausgeprägter (50). Deshalb sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion und der möglichen Anwesenheit von Endotoxinen auf eine Fettinfusion verzichtet werden. Unter jeder Fettinfusion sollte die Thrombozytenzahl und der Anteil an korpuskulärem Fett in Leukozyten und Thrombozyten überprüft werden. Weitere Nachteile, besonders bei der Verwendung mittelkettiger Triglyzeride, betreffen den Kreislauf, die Atmung und den Wärmehaushalt. Beim Fettabbau entstehen Ketonkörper, die eine bestehende Acidose noch verstärken. Metabolische Acidosen treten bei Früh- und Neugeborenen nicht selten auf. Andererseits wurde bei fettfreier parenteraler Ernährung von Früh- und Neugeborenen (69) post partum jedoch schon am 4. Lebenstag ein Abfall der essentiellen Linolsäure auf 50 % festgestellt. Diese Untersucher empfehlen ein- bis zweimal pro Woche eine Fettgabe.

Eine Messung der freien Fettsäuren bei 29 Neugeborenen (71) hat ergeben, daß diese postoperativ, durch den traumatischen Einfluß der Narkose und der Operation hoch waren (Mittelwert von 952 µEq/l) und erst zwischen dem 2. und 7. postoperativen Tag auf Normalwerte absanken. Auch andere Untersucher (1, 90) stellen einen postoperativen Anstieg der freien Fettsäuren fest.

Aus den vorher erwähnten Gründen, der möglichen Senkung der Infektabwehr und der Änderung in Thrombozyten und Leukozyten, der Gefahr einer Azidose und den durch die Operation bedingten Anstieg der freien Fettsäuren haben wir auf die Infusion von Fettemulsionen verzichtet.

1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Die Forderung nach der Entwicklung einer speziellen Aminosäurenlösung für die Pädiatrie hat in den letzten Jahren immer mehr Nachdruck erhalten. Sie geht davon aus, daß die Stoffwechselbedürfnisse von Säuglingen und Kindern unterschiedlich zu denen der Erwachsenen sind; weiterhin davon, daß die Muttermilch die optimale Nahrung für den jungen Säugling ist. Die Zusammensetzung und Konzentration der Aminosäuren in der Muttermilch scheinen qualitativ und quantitativ den Bedarf von Aminosäuren- und Proteinstoffwechsel zu decken. Um also in den Fällen, in denen eine orale Ernährung aus Krankheitsgründen nicht möglich ist, eine quantitativ und qualitativ ausreichende Aminosäurenzufuhr zu erreichen, wurde eine entsprechende Aminosäurenlösung entwickelt. Wir haben die neuentwickelte, an die Muttermilch adaptierte Aminosäurenmischung[1] mit der schon erfolgreich angewandten an die Kartoffel-Ei-Diät adaptierten Aminosäurenlösung[2] bei Säuglingen und Kindern verglichen. Um eine quantitative Deckung des Bedarfs sicherzustellen, wurde die Kalorienmenge der normalen oralen Ernährung angepaßt.

Beim Vergleich dieser beiden Aminosäurenlösungen untersuchten wir besonders die Frage, mit welcher der Lösungen sich bei Säuglingen und Kindern ausgeglichene Aminosäurenplasmaspiegel erreichen lassen, denn dies scheint eine wichtige Voraussetzung für einen normalen Proteinstoffwechsel zu sein; ebenso, ob dabei ein Unterschied zwischen Säuglingen und Kindern besteht. Bestätigt sich dabei die Hypothese, daß die an die Muttermilch adaptierte Aminosäurenmischung für Säuglinge besser ist? Die gleiche Fragestellung interessierte uns in bezug auf die Stickstoffbilanzen. Wie lange müssen Aminosäuren infundiert werden, um postoperativ wieder positive Stickstoffbilanzen zu erhalten?

Da vielfach für kurzzeitige Ernährung nur Glucoselösungen infundiert werden, erschien es uns wichtig, auch dies in unsere Studie einzubeziehen. Um die Auswirkung reiner Glucoseernährung auf die Aminosäurenplasmaspiegel und die Stickstoffbilanzen von Säuglingen und Kindern zu untersuchen, bekam eine Kontrollgruppe während der fünf Infusionstage keine Aminosäuren. Auch hier sollte wieder der Unterschied zwischen Säuglingen und Kindern verglichen werden.

Die wichtige Frage, welchen Einfluß Aminosäureninfusionen auf den postoperativen Verlauf, die Wundheilung und die Infektabwehr haben, hat uns auch sehr beschäftigt. Sie kann jedoch nur vergleichend diskutiert werden, da wegen der Kürze des Untersuchungszeitraums (fünf Tage) keine konkreten Ergebnisse ermittelt werden konnten.

---

[1] Aminovenös-päd, Firma Fresenius

[2] Aminosteril-KE, Firma Fresenius

2. Der Aminosäurenstoffwechsel

2.1 Der Aminosäuren-Pool

Da die meisten Zellen die Synthese ihrer spezifischen zelleigenen Proteine selbst durchführen, müssen die als Bausteine benötigten Aminosäuren der Zelle entweder angeboten oder im Zellstoffwechsel selbst gebildet werden. Der konstante Aminosäurenspiegel im Blut und in den Körpersäften – auch Aminosäuren-Pool genannt – wird aus der Nahrung durch Neubildung und aus den beim Abbau von Proteinen entstehenden Aminosäuren gespeist. Bei einem erwachsenen Menschen mit 70 kg Gewicht sind nur etwa 50 g im Blut und Gewebe frei vorhanden, die anderen ca. 12 kg Aminosäuren in Form von Proteinen (15). Der Körper versucht nun, ein bestimmtes Optimum an Proteinen in Organen und Blut aufrechtzuerhalten. Werden mehr Aminosäuren zugeführt als benötigt, so werden diese zur Ernergiegewinnung verbrannt. Im Hungerzustand dagegen wird Eiweiß aus den Organen hydrolytisch in Aminosäuren gespalten. Untersuchungen ergaben (21), daß die Verwendung aufgenommener Aminosäuren zur Proteinsynthese auch noch von der gleichzeitig genügenden Energiezufuhr abhängig ist. Die Aminosäurenmenge, die zur Proteinsynthese verwendet wird, ist dabei direkt proportional zur Kalorienzufuhr.
Damit die angebotenen Aminosäuren optimal für die Proteinsynthese verwendet werden und nicht zur Energieerzeugung herangezogen werden müssen, haben wir eine ausreichende Menge Glucose als Energielieferant zugeführt.
Außer zur Proteinsynthese werden Aminosäuren auch in beträchtlichem Maße zum Endabbau verwendet, d. h. zur Überführung in CO_2 und H_2O unter Gewinnung von ATP-Bindungsernergie. Abbauprodukte, die renal ausgeschieden werden, sind z. B. Kreatinin, Harnsäure und Bilirubin.

2.2 Die Abbauwege für Aminosäuren

Als Abbauwege der Aminosäuren stehen vier verschiedene Reaktionswege offen:
a) Transaminierung zu α-Ketosäuren
b) Desaminierung zu α-Ketosäuren
c) Decarboxylierung
d) Umwandlung der Seitenketten unter Erhaltung der α-Aminocarbonsäure-Gruppierung

ad a) Die besonders in Leber und Herzmuskel reichlich vorhandenen Transaminasen übertragen die Aminogruppe unter Mitwirkung von Pyridoxalphosphat auf eine α-Ketosäure. Solche Transaminierungsreaktionen sind die Basis der Biosynthese der nichtessentiellen Aminosäuren. Nach Versuchen mit ^{15}N-markierten Aminosäuren (bei Ratten und Kaninchen) scheinen lediglich Lysin und Threonin nicht an dem Austausch teilzunehmen (15). Vorwiegend sind jedoch Glutaminsäure, Asparaginsäure und Alanin davon betroffen.

ad b) Die Umwandlung einer Aminosäure in eine α-Ketosäure ist auch durch oxydative Desaminierung möglich. Dabei wird die Aminogruppe oxidativ unter Bildung der entsprechenden Ketosäure entfernt. Die L-Aminosäure-Oxydase ist strukturgebunden, weist nur geringe Aktivität auf und ist daher am Grundumsatz der L-Aminosäuren nur wenig beteiligt. Eine Ausnahme macht die Glutaminsäure-Dehydrogenase, die im NH_3-Stoffwechsel und bei der Harnstoffbiosynthese eine wichtige Rolle spielt.
Ammoniak wird in einem zyklischen Prozeß in Harnstoff verwandelt. Die tägliche Bildung von Harnstoff beim Menschen, die sich ausschließlich in der Leber vollzieht, ist gleichzeitig ein Maß für den Proteinumsatz, 1 g Harnstoff-Stickstoff entspricht 6,25 g Protein (48). Da die Harnstoffbildung ein endogener Prozeß ist, ist die Synthese von einem energieliefernden Stoffwechsel abhängig.
ad c) Die enzymatische Decarboxylierung einer Aminosäure ohne vorherige Desaminierung führt zur Bildung eines primären Amins. Man nennt diese Stoffklasse die „biogenen Amine". Viele von ihnen haben eine starke pharmakologische Wirkung, andere spielen als Vorstufe von Hormonen und als Bausteine von Coenzymen eine Rolle. Fast alle Aminosäuren können dieser Reaktion durch die Wirkung einer Pyridoxalphosphat-abhängigen Aminosäuren-Decarboxylase unterworfen werden.
ad d) Dieser Reaktionsweg, die Umwandlung der Seitenketten, wird nur in speziellen Fällen eingeschlagen, z. B. bei Serin. Als Cofaktor ist Pyridoxalphosphat beteiligt, und es wird als Zwischenprodukt die Schiffsche Base gebildet. Der Rest R, der als Kation am α-C-Atom der Aminosäure hängt, wird eliminiert.

2.3 Metabolischer Übergang von Aminosäuren zu Kohlenhydraten

Die α-Ketosäuren, die durch Transamierung entstehen, werden in den Stoffwechsel eingeschleust und schließlich zu CO_2 und H_2O abgebaut. Nach ihren beim Abbau entstehenden Endprodukten lassen sich die Aminosäuren in 2 Gruppen teilen:
1. die ketoplastischen Aminosäuren, die beim Abbau Acetyl-CoA oder Acetoacetat liefern,
2. die glucoplastischen Aminosäuren, an denen Pyruvat oder Zwischenprodukte des Citratzyklus entstehen und somit über die Gluconeogenese in Glucose oder Glykogen übergehen können.
Im Hunger, bei kohlenhydratarmer Nahrung bzw. beim Diabetes mellitus werden ständig endogene bzw. exogen zugeführte Aminosäuren zur Neubildung von Kohlenhydraten herangezogen.

2. 4 Der Bedarf an Aminosäuren

Werden dem Körper die benötigten essentiellen und nichtessentiellen Aminosäuren in optimaler Menge zugeführt, ist die Eigensyntheserate sehr gering. Zu

dieser Eigensynthese müssen jedoch aus dem Aminosäuren-Pool genügende Mengen an Aminogruppen in leicht transferierbarer Form zur Verfügung stehen. Bei einer oralen Mischnahrung stellen sich die geeigneten Verhältnisse im Aminosäuren-Pool von allein her. Wird jedoch auf parenterale Ernährung umgestellt, bedarf es einer geeigneten Zusammenstellung, um Schäden zu vermeiden. Nach der Feststellung, daß es essentielle und nichtessentielle Aminosäuren und bei Säuglingen und Neugeborenen semiessentielle Aminosäuren gibt, begann die Untersuchung über die davon benötigten Mengen und des Anteils an nichtessentiellen Aminosäuren für den Aminosäuren- und Proteinhaushalt des Menschen.

2. 5. Die essentiellen Aminosäuren

Als essentiell sind für den Menschen schon seit längerem Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Threonin, Methionin und Tryptophan bekannt. Tyrosin gilt als semiessentiell für Erwachsene, da bei genügender Zufuhr von Phenylalanin durch eine Hydroxylase-Reaktion der Körper selber Tyrosin synthetisieren kann. Infolge eines ontogenetisch unreifen Enzymsystems sind die Frühgeborenen dazu nicht ausreichend in der Lage; demzufolge ist Tyrosin in den ersten Lebenswochen essentiell (55). Bei fehlender Tyrosinzufuhr sichern nur unerwünscht hohe Phenylalaninserumkonzentrationen Tyrosinkonzentrationen im Normbereich (54). Ähnlich verhält es sich bei Cystin, welches vom erwachsenen Organismus aus Methionin synthetisiert wird.
Untersuchungen (72, 91) haben ergeben, daß bei Frühgeborenen und bei manchen Neugeborenen in den ersten Lebenstagen auch bei ausreichender Anwesenheit von Methionin kein Cystin gebildet wird. Es wird angenommen, daß die Cystathionase-Aktivität in der Leber in den ersten 2 postnatalen Tagen gar nicht vorhanden ist und sich dann langsam einstellt. Dies würde auch erklären, weswegen Muttermilch, die als relativ eiweißarm bekannt ist, einen hohen Cystin- und niedrigen Methioningehalt hat. Im Gegensatz dazu ist die Kuhmilch proteinreicher mit einem hohen Methionin- und niedrigerem Cystingehalt. Arginin verringert die Toxizität freier Aminosäuren – wahrscheinlich durch die Einschleusung frei werdenden Ammoniaks in den Krebs-Henseleit-Zyklus – und ist somit nach Angaben von Jürgens et al. (54) zweifellos eine essentielle Aminosäure bei jeder parenteralen Zufuhr von freien Aminosäuren. Einen Einfluß auf die N-Retention und die Gewichtszunahme konnten andere Untersucher (45, 89) nicht feststellen.
Histidin wird im ganzen ersten Lebensjahr für essentiell gehalten (87). Untersuchungen ergaben, daß bei Histidinmangel die Stickstoffretention sank, die Gewichtszunahme verringert wurde und der Harnstoff-Stickstoff anstieg.
Glycin ist möglicherweise in früher Kindheit ebenfalls essentiell (54). Bei der Hämsynthese wird Succinyl-CoA mit Glycin unter Abspaltung von CoA kondensiert. Wahrscheinlich wird das Glycin als Schiffsche Base gebunden und rea-

giert in dieser Form mit Succinyl-CoA zu sehr labilen α-Amino-β-adipinsäure, die sogleich zu δ-Aminolävulinsäure decarboxyliert wird. Kondensation von zwei Molekülen δ-Aminolävulinsäure führen zu Porphobilinogen. Dies ist eine Vorstufe der Hämsynthese.
Prolin ist unter den Bedingungen der parenteralen Ernährung eine essentielle Aminosäure bei Erwachsenen und sehr wahrscheinlich auch bei Kindern (28, 53, 54).
Eine Abhängigkeit der Syntheserate von Alanin und Prolin von der Zufuhr an essentiellen Aminosäuren konnte festgestellt werden (27). Bei dieser Untersuchung waren essentielle und nichtessentielle Aminosäuren in bestimmten Verhältnissen zueinander infundiert worden. Unter diesen Versuchsbedingungen hat das Fehlen von Alanin und Prolin bei der parenteralen Aminosäurenzufuhr Störungen des Stickstoffhaushaltes ausgelöst, die erst durch Zufuhr in bestimmten Relationen zur bedarfsadaptierten Zufuhr der essentiellen Aminosäuren beseitigt werden konnten.

2. 6 Der quantitative Bedarf an essentiellen Aminosäuren

Von nicht geringem Interesse für die parenterale Ernährung sind die quantitativen Bedarfszahlen für essentielle Aminosäuren. Rose hat den Bedarf an einzelnen Aminosäuren ermittelt. Er stellte eine Bedarfstafel auf, in der er relativ hohe Werte an essentiellen Aminosäuren als sogenannten „safe intake" angab, im Sinne einer Einkalkulierung einer Sicherheitsspanne. Diese Daten waren dann die Grundlage für viele weitere Untersuchungen. Eine Revision seiner Daten durch Teams des USA Department of Agriculture für einen 70 kg schweren Menschen ergaben niedrigere Zahlen (45). Noch geringere Zahlen wurden von Kofranyi (58) angegeben. Der wachsende Organismus hat einen anderen Aminosäurenbedarf als der erwachsene, und zwar wegen der anabolen Stoffwechsellage und der dadurch vergrößerten Biosynthese von Körpereiweißen. Um bei der parenteralen Ernährung von Säuglingen Aminosäurenimbalanzen, welche zu neurologischen Schäden führen können, zu vermeiden, war es nötig, den Normbereich der Plasmaaminosäuren zu ermitteln. Es wurden die Aminosäurenkonzentrationen (73) im peripheren Blut von 40 Neugeborenen mit denjenigen in der Nabelvene und -arterie von 30 Neugeborenen verglichen. Die Mütter dieser Kinder waren ohne vorherige Wehen durch eine Sectio caesarea entbunden worden. Die dadurch erarbeiteten Werte werden für diese Arbeit als Normbereich herangezogen.

2.7 Der quantitative Bedarf an nichtessentiellen Aminosäuren

Die Deckung des Bedarfs an Aminogruppen allein durch essentielle Aminosäuren ist zwar möglich, aber unökonomisch. Im extremen Fall können nun experimentell alle essentiellen Aminosäuren optimal zugeführt werden und die zur Ei-

gensynthese benötigten Mengen an Aminogruppen durch nur eine nichtessentielle Aminosäure gedeckt werden, zum Beispiel Glycin, Alanin oder Glutaminsäure. Dies gelingt aber nicht in ausreichendem Maß durch Zufuhr eines Ammoniumsalzes, z. B. Ammoniumhydrogencarbonat und auch nicht durch Harnstoff. Der höhere Säugetierorganismus steckt in sein Ausscheidungsprodukt des Aminogruppenstoffwechsel im Harnstoffzyklus viel Energie: 3 Mol ATP/Mol Harnstoff, und dieser Gesamtvorgang ist allein aus energetischen Gründen irreversibel. Zudem bildet er keine Urease. Bei einer einzelnen, nichtessentiellen Aminosäure als jeweils einzige Quelle nichtessentiellen Stickstoffs, gelang es, nur mit Glutaminsäure eine ausgeglichene N-Bilanz zu erhalten. Die übrigen nichtessentiellen Aminosäuren ordnen sich dahinter entsprechend der unterschiedlichen Verwendbarkeit in einer bestimmten Reihenfolge. Dabei wurden mit Alanin und Prolin neben den semiessentiellen Aminosäuren und Histidin die geringsten N-Retentionen erzielt (76, 77). Bei den heute verwendeten Aminosäurenlösungen wird versucht, die nichtessentiellen in den Mengen beizufügen, die einen ausgeglichenen Plasmaspiegel ermöglichen. Die Untersuchungen darüber sind noch nicht abgeschlossen.

3. Eigene Untersuchungen

3. 1 Patienten und Methoden

Es wurden 36 Neugeborene, Säuglinge, Klein- und Schulkinder untersucht, die sich größeren operativen Eingriffen unterziehen mußten. Die zur Operation führenden Erkrankungen waren:

Megacolon congenitum 10
Oesophagusatresien 4
Oesophagusvarizen 4
Gastroschisis 3
Ileus 3
Gallengangsatresien 3
Anus praeternaturalis bei megacolon congenitum (Op.: Rückverlagerung) 2
lokale Lebernekrose 1
metastasierender Ovarialtumor 1
Volvolus b. Malrotationssyndrom 1
Meningocele 1
Neuroblastom 1
Hiatushernie 1
Dünndarmperforation 1

Angaben über Alter, Gewicht, Diagnose, Operation und den postoperativen Verlauf jedes Patienten sind aus den Tabellen 4 – 11 S. 60 – 67 ersichtlich.
Das Alter der Neugeborenen und Säuglinge lag zwischen einem Tag und 12 Monaten. Es handelte sich ausschließlich um reife Neugeborene. Die untersuchten Kinder waren zwischen 1 ½ und 16 Jahren alt. Die eigentliche Zielgruppe dieser Untersuchung waren die Säuglinge und Neugeborenen. Die Klein- und Schulkinder wurden als Kontrollgruppe einbezogen, um festzustellen, ob sich möglicherweise der Aminosäuren-Stoffwechsel bei Kindern bis zu einem Alter von 16 Jahren entsprechend dem der Säuglinge oder – wie vermutet – dem erwachsener Patienten verhält. Bei der Indikationsstellung darüber, ob der Patient über mindestens 5 postoperative Tage vollständig parenteral ernährt werden soll, wurde der präoperative Ernährungszustand, die Art der Erkrankung, die Art und Größe der Operation und der zu erwartende postoperative Verlauf einbezogen. Keiner der Patienten litt an Störungen des Protein- und Glucosestoffwechsels oder Nierenerkrankungen.

3. 2 Klinische Durchführung, zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung begann für jeden Patienten am Tag vor der Operation. Ausnahmen davon waren natürlich die Neugeborenen und die Fälle, bei denen eine Notoperation keinen vorbereitenden Tag zuließ. Da fast alle großen Operatio-

nen am Vormittag durchgeführt werden und gegen 14.00 Uhr beendet sind, haben wir zur Systematisierung den Zeitpunkt 14.00 Uhr nach der Operation als Beginn des 1. postoperativen Tages festgelegt. In einigen Fällen haben wir davon abweichen müssen.
An dem präoperativen Tag wurden die Kinder ihrem Alter entsprechend ernährt. Vereinzelt waren durch die Krankheit bedingte Ausnahmen davon nötig. Die Säuglinge wurden ab 0.00 Uhr vor der Operation nicht mehr gefüttert, die letzte Mahlzeit der Kinder war das Abendessen am vorhergehenden Tag.
Vor der Operation wurde in Narkose ein zentraler Venenkatheter gelegt. Als Zugang wurden die Venae jugulares externae und internae sowie die Venae subclaviae verwendet. Beim Einbringen des Katheters haben wir nach Möglichkeit der Punktion den Vorzug vor der Venae-sectio gegeben, um das Infektionsrisiko gering zu halten.
Postoperativ wurden alle Patienten auf der chirurgischen Intensivstation weiterbetreut. Die während der Narkose infundierte Lösung (3,33 % Glucose + 0,3 % NaCl) wurde durch die für jedes Kind individuell berechnete Infusion ersetzt. Auf die Zusammensetzung dieser Infusion wird später eingegangen. Um eine gleichmäßige Zufuhr zu sichern, haben wir in allen Fällen eine elektrische Infusionspumpe benutzt.
Nach der Operation wurde 5 Tage lang der Urin in 8-Stunden-Portionen bei 4 °C gesammelt. Nach Bestimmung des spezifischen Gewichtes wurden die Portionen bei −20 °C aufbewahrt.
Die Blutabnahme zur quantitativen Bestimmung der Plasmaaminosäurenwerte wurde vor der Operation, 24 Stunden danach und noch weitere 4 Tage jeweils mittags durchgeführt. Spätere Blutabnahmen erfolgten mindestens 14 Tage nach der Operation, also zu einem Zeitpunkt, an dem der Patient wieder normale Nahrung zu sich nahm. Das heparinisierte Blut für die Aminosäurenanalysen wurde durch Venenpunktion gewonnen. Innerhalb von 10 Minuten nach Blutabnahme wurde das mit 50 mg 5-Sulfosalizylsäure/ml enteiweißte Plasma bei −20 °C tiefgefroren.
Für die Blutzuckerbestimmung wurde eine kapilläre Blutentnahme vorgenommen. Der Blutzucker wurde dreimal täglich um 6.00 Uhr, 14.00 Uhr und 22.00 Uhr bestimmt, also zu den gleichen Zeiten, an denen der Urin abgemessen wurde.
Insgesamt verglichen wir bei unseren Untersuchungen Stickstoffbilanzen, Plasma-Aminosäuren-Spiegel, Blutglucosespiegel und renale Glucoseausscheidung bei den Säuglingen und Kindern an den fünf postoperativen Tagen.

3. 3 Parenterale Ernährung

Die von uns untersuchten 36 Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt, die unterschiedliche Infusionen erhielten. Zu jeder Gruppe gehören 8 Neugeborene + Säuglinge und 4 Kinder.

Gruppe 1: wurde mit muttermilchadaptierter Aminosäurenlösung[1] (BM-Lösung[2]) und Glucose ernährt.
Gruppe 2: wurde mit Kartoffel-Ei-adaptierter Aminosäurenlösung[3] (PE-Lösung[2]) und Glucose ernährt.
Gruppe 3: wurde mit Glucose ernährt.
Der Kalorien- und Eiweißbedarf wurde nach der folgenden Tabelle I, die den Recommended Dietary Allowances (revised 1973) entnommen ist, berechnet. Dabei wurden zu der Eiweißmenge/kg Körpergewicht noch 10 % zugeschlagen. Die Bedarfszahlen sind den normalerweise oral zugeführten Nahrungsmengen angeglichen, es handelt sich also nicht um Hyperalimentation. Von der für den jeweiligen Patienten ausgerechneten Kalorienmenge wurde der laut Tabelle an Aminosäuren zu gebende Teil als 10 %ige Lösung und der Rest als Glucose zugeführt.
Um nicht durch die postoperativ bekannte Glucoseintoleranz (31, 71, 83, 90) eine hyperglycämische Stoffwechsellage herbeizuführen, haben wir die Glucosemenge langsam gesteigert. Es wurde am

1. Tag 1/3 der berechneten Glucosemenge
2. Tag 1/2 der berechneten Glucosemenge
3. – 5. Tag die gesamte berechnete Glucosemenge

gegeben.

Tab. I: Aminosäurenbedarf in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht in Anlehnung an den Eiweißbedarf laut „Recommended Dietary Allowances, revised 1973"

Alter	g Eiweiß/kg	g AS/kg (g Eiw./kg + 10%)		Kal/kg
0– 6 Mon.	2,2	2,42	~2,4	117
6–12 Mon.	2,0	2,2	~2,2	108
1– 3 Ja.	1,77	2,0	~2,0	100
4– 6 Ja.	1,5	1,65	~1,7	90
7–10 Ja.	1,2	1,32	~1,3	80
11–14 Ja.	1,0	1,1	~1,1	60
15–18 Ja.	0,89	0,98	~1,0	50

Den Patienten der 3. Gruppe wurden alle Kalorien als Glucose zugeführt. Auch hier wurde die Menge in der vorher beschriebenen Weise bis zum 3. Tag gesteigert. Die Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Aminosäurenlösungen zeigt Tab. II. Die an die Kartoffel-Ei-Diät adaptierte Aminosäurenlösung enthält kein Cystin, Serin und Tyrosin, dafür wesentlich mehr Glycin, Alanin und Arginin als die muttermilchadaptierte Lösung.

[1] AminovenösR päd, Firma Fresenius
[2] BM = breast milk; PE = potato egg
[3] Aminosteril KE, Firma Fresenius

Tab. II: Zusammensetzung der Aminosäurenlösungen

	Muttermilchadaptierte Aminosäurelösung (BM)	Kartoffel-Ei-Diät-adapt. Aminosäurelösung (PE)
L-Isoleucin	6,40 g/l	5,00 g/l
L-Leucin	10,75	7,40
L-Lysin	7,09	6,60
L-Methionin	4,62	4,30
L-Phenylalanin	4,57	5,10
L-Threonin	5,15	4,40
L-Tryptophan	1,83	2,00
L-Valin	7,09	6,20
L-Cystin	0,38	– –
L-Arginin	6,40	12,00
L-Histidin	4,14	3,00
Glycin	4,14	14,00
L-Alanin	7,16	15,00
L-Serin	9,03	– –
L-Prolin	16,19	15,00
L-Tyrosin	5,49	– –

3. 4 Quantitative Aminosäurenbestimmung

Die quantitativen Aminosäurenanalysen wurden an einem Biocal-Analysator nach einer Modifikation der Methode von Spackmann et al. (89 a) durchgeführt. Bei den Patienten 13, 14, 15, 16, 21, 22 und 23 wurde mit einem Zweisäulen-Verfahren analysiert.

Erste Säule: für saure und neutrale Aminosäuren
Harz: Gemisch an Aminex 3[1] und 4[1]
Natriumcitrat-Puffer: ph 3,25 und 4,25,
T_1 30 °C, T_2 50 °C

Zweite Säule: für basische Aminosäuren
Harz: Gemisch von Aminex 3[1] und 4[1]
Natriumcitrat-Puffer: ph 4,25 und 5,25
T 55°C

Die Aminosäuren der anderen Kinder wurden mit einem Einsäulen-Verfahren analysiert.

Harz: M 72[2]
Natriumcitrat-Puffer: ph 3,20, ph 3,85, ph 4,40
T_1 30 °C, T_2 50 °C

3. 5 Stickstoff-Bestimmungen

2 ml einer Harnprobe werden in einem Kjeldahl-Kolben von 250 ml Inhalt zusammen mit Selen-Reaktionsgemisch und 10 ml 0.01 n Schwefelsäure bis zum Ab-

[1] Bio-Rad Laboratories
[2] Beckmann Instruments, München

bau aller organischen Substanzen verascht. Als Veraschungshilfe wurde gegebenenfalls 10 ml 10%ige Kupfersulfatlösung verwendet. Nach der Veraschung, deren Endprodukt an der völligen Entfärbung der Lösung erkennbar ist, werden die Proben verdünnt und durch Freisetzung des gebildeten Ammoniaks in der Parnas-Wagnerischen Apparatur durch quantitative Umsetzung mit einer definierten Menge Schwefelsäure analysiert. Als Vorlage wurde in jedem Fall N/10 H_2SO_4 verwendet; dabei entspricht der Verbrauch von 1 ml einer Stickstoffmenge von 1,40067 mg.
Die Glucose im Urin und Blut wurde enzymatisch (Hexokinase) bestimmt.

3.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der gemessenen Aminosäurenwerte und der Stickstoff-Bilanzen wurden mittels der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis (61) vorgenommen, einem parameterfreien Vergleich von k unabhängigen Stichproben, erweitert mit der Zwei-Weg-Analyse nach Friedman (38). Die Anpassung der Irrtumswahrscheinlichkeit bei mehrfachen Kontrasten (= multipler Vergleich) wurde unter Berücksichtigung der Bonferoni-Ungleichung $\alpha^+ = \frac{-\alpha}{\rho}$ (ρ = Zahl der Zugriffe) vorgenommen.
Damit konnten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Besteht für jede einzelne Aminosäure bei Säuglingen und Kindern ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Therapieformen?
2. Bei welchen Aminosäuren ist ein signifikanter Unterschied zu finden zwischen Aminosäurenzufuhr und reiner Glucoseernährung?
3. Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Aminosäurenwerten der Kinder und der Säuglinge?
4. Bewirken die drei Therapieformen einen signifikanten Unterschied in den Stickstoff-Bilanzen?
5. Ist der Anstieg der Stickstoff-Bilanzen vom 1. bis 5. postoperativen Tag statistisch signifikant?

4. Ergebnisse

4. 1 Aminosäurenspiegel im Plasma

Die Abb. 1 – 8 zeigen die Verläufe der Plasmaaminosäurenspiegel von 24 Säuglingen und 12 Kindern. Der erste eingezeichnete Wert (0) entspricht der Messung unmittelbar nach der Operation, vor dem Beginn der Infusionstherapie. Die Werte 1 – 5 wurden an den fünf postoperativen Tagen gemessen. Zu einem Zeitpunkt, an dem die Kinder wieder altersentsprechend oral ernährt wurden, haben wir den Spätwert (x) bestimmt.
Zuerst betrachten wir die Verläufe der Plasmaaminosäurenkonzentrationen von Säuglingen und Kindern, die mit hypertoner Glucoselösung parenteral ernährt wurden (controls). Abb. 1 stellt den Verlauf bei Methionin und Lysin dar. Beide Aminosäuren liegen sowohl bei den Kindern als auch bei den Säuglingen im unteren Normbereich, lediglich die am 3. und 4. postoperativen Tag für Lysin bei Säuglingen gefundenen Werte liegen dicht darunter. Sie unterscheiden sich statistisch signifikant von den Werten derjenigen Patienten, die eine der beiden Aminosäurenlösungen bekamen.
Bei Valin und Isoleucin (Abb. 2) ist nur noch die Valin-Kurve für Kinder im unteren Drittel des Normbereiches, die anderen darunter. Auch hier besteht ein signifikanter Unterschied zu den mit Aminosäuren ernährten Patienten.

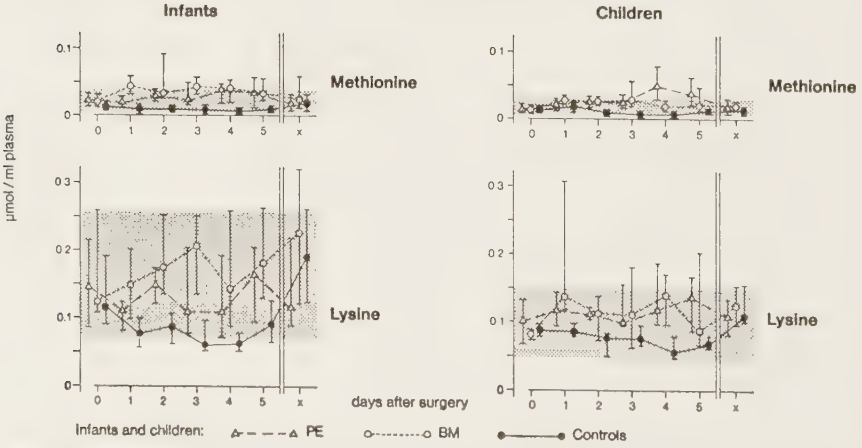

Abb. 1: Darstellung der Plasmaspiegel von Methionin und Lysin bei Säuglingen (links) und Kindern (rechts) an fünf postoperativen Tagen und zu einem späteren Zeitpunkt (x) bei Infusion einer Aminosäurenlösung, deren parenterale Zusammensetzung derjenigen eines Kartoffel- und Eigemisches entspricht (PE), muttermilchadaptierter Aminosäurenlösung (BM) und Glucoselösung. Eingezeichnet sind die Medianwerte mit der 25. und 75. Perzentile. Die gerasterten Bereiche entsprechen den Normalbereichen der jeweiligen Aminosäuren, für die Säuglinge sind sie von Pohlandt (60), für die Kinder von Brodehl (14a) ermittelt.

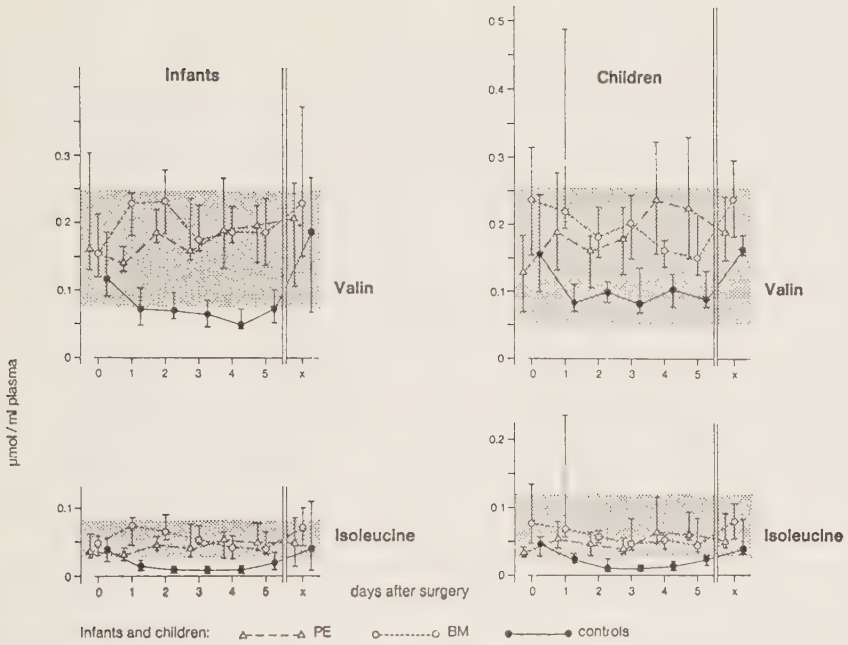

Abb. 2: Darstellung der Plasmaspiegel von Valin und Isoleucin. Siehe Legende von Abb. 1.

In Abb. 3 sind die Plasmaspiegel von Leucin und Threonin dargestellt. Nur bei den Kindern verlaufen diese im Normbereich, bei den Säuglingen deutlich darunter. Kein signifikanter Unterschied zu den mit PE- und BM-Lösung ernährten Patienten besteht lediglich für Threonin bei den Kindern.
Die Verläufe der Plasmaspiegel von Phenylalanin (Abb. 4) liegen in der oberen Hälfte des Normbereiches, während bei Tyrosin (Abb. 4) die Kurven der Säuglinge unterhalb und diejenigen der Kinder an der unteren Normgrenze verlaufen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zu den Verläufen unter Aminosäureninfusionen besteht jedoch nur bei den Säuglingen.
Der Vergleich von Glycin und Serin (Abb. 5) zeigt, daß bei beiden die Werte der Säuglinge im Normbereich und die der Kinder darunter sind. Für Glycin besteht ein signifikanter Unterschied zu den mit Aminosäurenlösungen parenteral ernährten Patienten, für Serin nur gegenüber der BM-Lösung, nicht jedoch gegenüber der PE-Lösung.
Obwohl bei Alanin und Glutaminsäure (Abb. 6) die Werte aller Patienten im Normbereich oder an der unteren Grenze liegen, sind sie in ihrem Verhalten gegenüber den mit Aminosäuren ernährten Patienten unterschiedlich. Für Alanin, gemessen bei den Säuglingen, besteht ein signifikanter Unterschied zu beiden Aminosäurenlösungen, bei den Kindern jedoch nicht. Umgekehrt unterscheiden

sich bei Glutaminsäure die Messungen der Kinder gegen beide Aminosäurenlösungen, die der Säuglinge jedoch nur gegenüber der BM-Lösung.
Die gemessenen Werte von Prolin (Abb. 7) wurden für die Säuglinge noch gerade im, für die Kinder deutlich unter dem Normbereich gefunden. Dagegen liegen die Ornithinwerte (Abb. 7) alle unter der unteren Normgrenze. Mit Ausnahme der Ornithinwerte bei Kindern, die mit der BM-Lösung ernährt wurden, besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Aminosäuren- und Glucoseernährung.
Abb. 8 zeigt die Plasmaspiegel von Histidin und Arginin, die im Normbereich oder an der unteren Grenze verlaufen. Bei den Säuglingen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zu beiden Aminosäurenlösungen. Bei den Kindern besteht dieser für Histidin gegenüber der BM-Lösung, für Arginin gegenüber beiden Lösungen.
Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Konzentration der einzelnen Aminosäuren bei den nur mit hypertoner Glucoselösung parenteral ernährten Säuglingen und Kindern nach der Operation wie erwartet abfallen, am 4. und 5. postoperativen Tag leicht ansteigen und bei der Spätmessung die höchsten Werte erreichen.
Bei den *Säuglingen* fanden wir keinen statistisch signifikanten Unterschied nur für Glutaminsäure und Tyrosin bei dem Vergleich dieser Gruppe mit den mit PE-

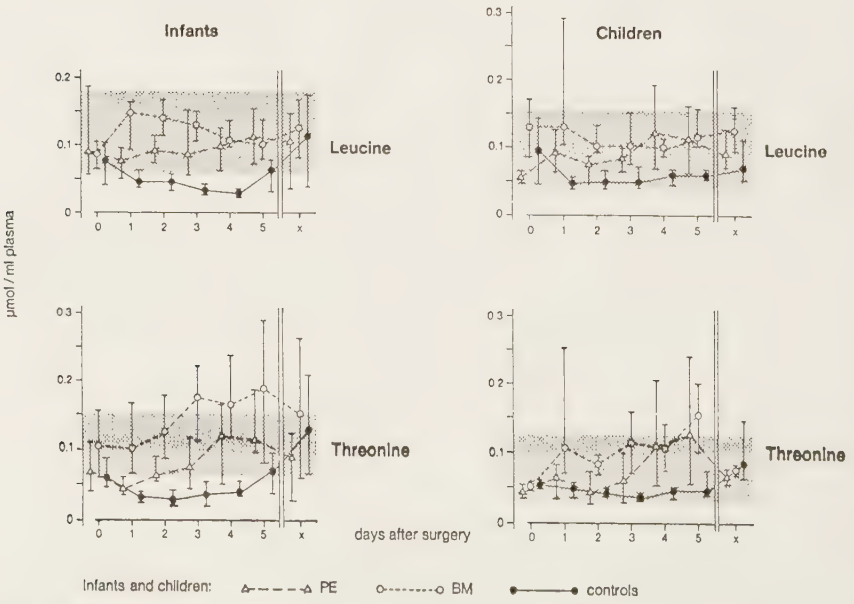

Abb. 3: Darstellung der Plasmaspiegel von Leucin und Threonin. Siehe Legende Abb. 1.

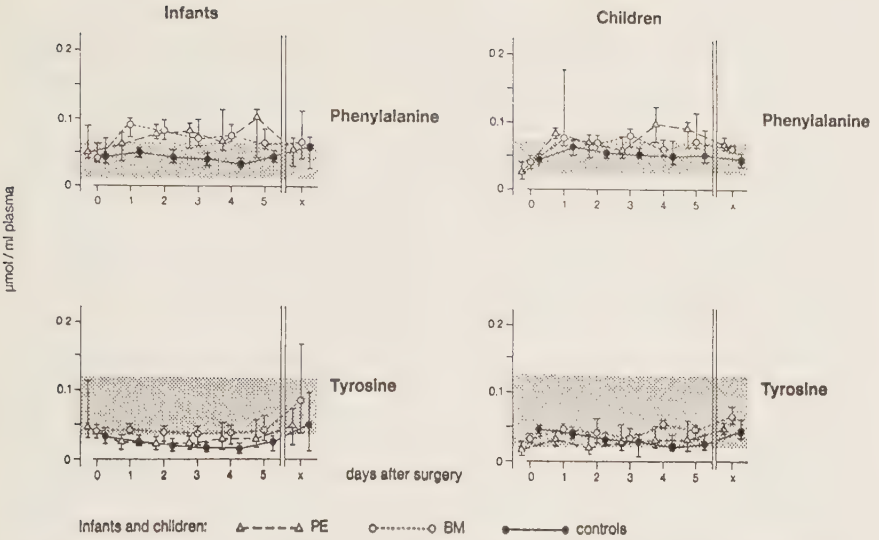

Abb. 4: Darstellung der Plasmaspiegel von Phenylalanin und Tyrosin. Siehe Legende Abb. 1.

Lösung ernährten Säuglingen. Zwischen der Ernährung ohne Aminosäuren oder mit der BM-Lösung ergab sich für alle Aminosäuren ein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich bei den *Kindern* darüber, ob sie mit Glucoselösung ernährt wurden oder eine der beiden Aminosäurenlösungen erhielten, ergibt keinen signifikanten Unterschied für Threonin, Alanin, Phenylalanin und Tyrosin. Ob sie Glucose oder PE-Lösung bekamen, macht keinen signifikanten Unterschied für Threonin, Serin, Alanin, Tyrosin, Phenylalanin und Arginin. Bei den Kindern, welche BM-Lösung erhielten, ergibt sich kein Unterschied gegenüber denjenigen, die Glucoselösung erhielten, für Threonin, Alanin, Tyrosin und Phenylalanin. Für alle anderen Aminosäuren besteht ein signifikanter Unterschied.

Als nächstes vergleichen wir die Aminosäurenwerte der Säuglinge und Kinder miteinander, die mit den beiden verschiedenen Aminosäurenlösungen behandelt wurden.

Abb. 1 zeigt den Verlauf der Plasmaspiegel von Methionin und Lysin. Die Medianwerte verlaufen alle im Normbereich oder dicht über der oberen Grenze. Ein signifikanter Unterschied wurde nur für die Werte von Lysin bei den Säuglingen gefunden, dabei liegen die Meßwerte nach Gabe von BM-Lösung über denjenigen nach der Gabe von PE-Lösung.

Bei Valin und Isoleucin (Abb. 2) sind alle gemessenen Werte im Normbereich, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Infusionstherapien besteht nicht.

Auch bei Leucin und Threonin (Abb. 3) verlaufen die Plasmaspiegel im Normbereich. Lediglich am 3. und 5. postoperativen Tag steigt die Kurve von Threonin bei Säuglingen nach der Ernährung mit BM-Lösung darüber hinaus. Hier liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen nach BM- oder PE-Lösung vor, jedoch nicht bei den Threoninwerten der Kinder, ebenso nicht bei den Leucinwerten der Säuglinge und Kinder.
Während bei Phenylalanin (Abb. 4) alle Medianwerte an der oberen Normgrenze verlaufen oder darüber hinausgehen, sind sie bei Tyrosin (Abb. 4) an der unteren Grenze. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nur für die Messungen von Tyrosin bei den Säuglingen festgestellt werden.
Abb. 5 zeigt die Verläufe der Plasmaspiegel von Glycin und Serin. Obwohl der Glycingehalt der PE-Lösung 3,5fach höher liegt als derjenige in der BM-Lösung, liegen die Kurven nicht weit auseinander. Bei den Säuglingen verläuft sie ab dem 2. postoperativen oberhalb der oberen Normgrenze. Bei den Kindern sind die Werte im Normbereich oder dicht darunter eingezeichnet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verläufen besteht weder bei den Säuglingen noch bei den Kindern. Serin (Abb. 5) ist in der PE-Lösung gar nicht enthalten; trotzdem liegen die Medianwerte innerhalb des Normbereiches. Die Kurve der Säuglinge, die mit BM-Lösung ernährt wurden, verläuft an drei postoperativen Tagen oberhalb der oberen Normgrenze. Nur für diese Gruppe besteht ein signifikanter Unterschied zur PE-Lösung, bei den Kindern jedoch nicht.

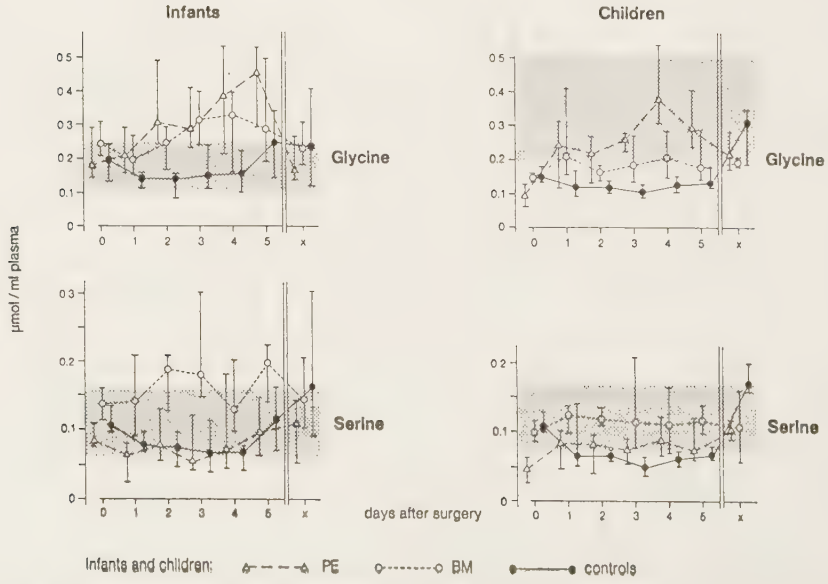

Abb. 5: Darstellung der Plasmaspiegel von Glycin und Serin. Siehe Legende Abb. 1.

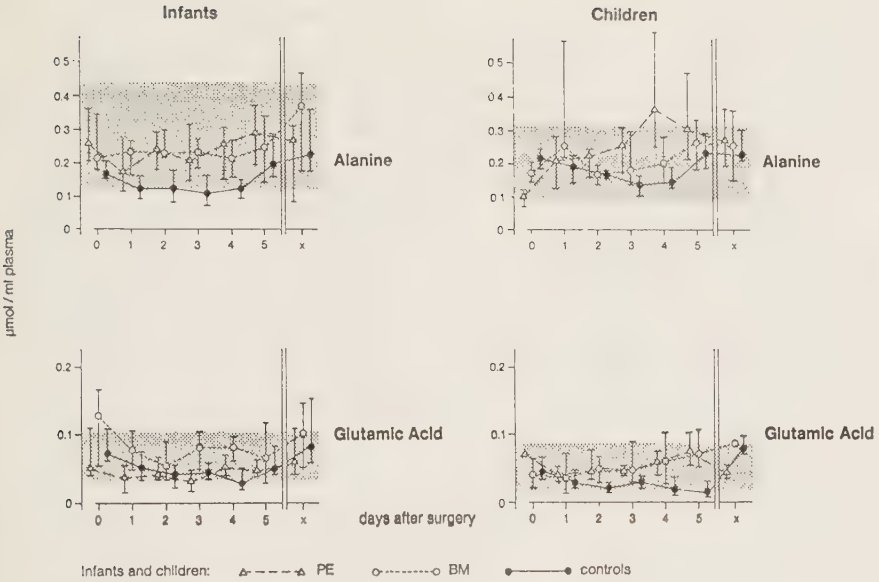

Abb. 6: Darstellung der Plasmaspiegel von Alanin und Glutaminsäure. Siehe Legende Abb. 1.

Die Plasmaspiegel von Alanin und Glutaminsäure (Abb. 6) verlaufen nach der Infusion der beiden Aminosäurenlösungen im Normbereich. Die Kurven liegen dicht beieinander, ein signifikanter Unterschied besteht nur für Glutaminsäure bei den Säuglingen.

Während die Plasmaspiegel von Prolin (Abb. 7) bei den Säuglingen nach Gabe der Aminosäurenlösungen schon am 2. postoperativen Tag ansteigen und von da an oberhalb des Normbereichs bleiben, ist dies bei den Kindern erst ab dem 4. postoperativen Tag der Fall. Der Verlauf der Kurven bei Ornithin (Abb. 7) ist sowohl für die Säuglinge als auch für die Kinder an der unteren Normgrenze oder dicht darunter. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Aminosäurenlösungen besteht nicht.

Abb. 8 stellt die Verläufe der Plasmakonzentrationen von Histidin und Arginin dar. Die Medianwerte liegen im Normbereich und unterscheiden sich statistisch nicht signifikant.

Vergleichen wir die beiden Infusionstherapien statistisch, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied bei den Säuglingen nur für Threonin, Serin, Glutaminsäure, Tyrosin und Lysin. Bei den Kindern konnte nur für Ornithin ein Unterschied festgestellt werden.

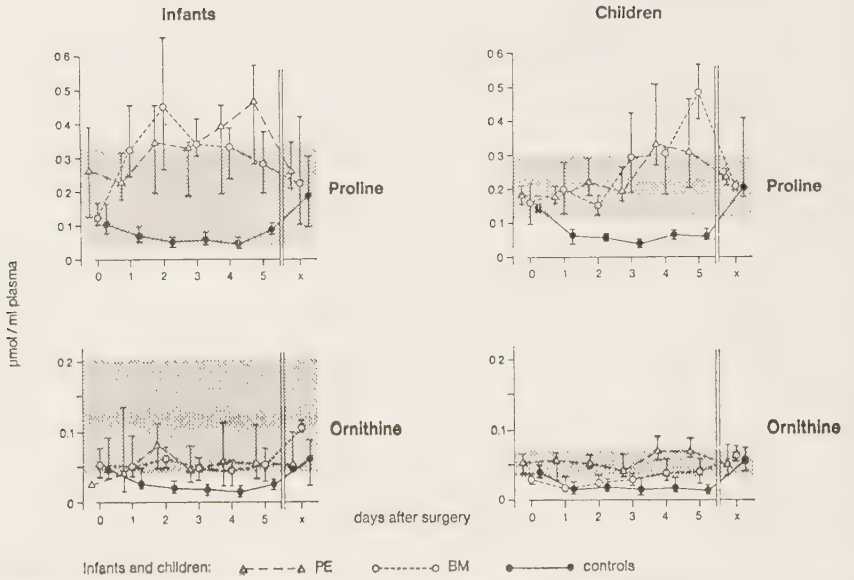

Abb. 7: Darstellung der Plasmaspiegel von Prolin und Ornithin. Siehe Legende Abb. 1.

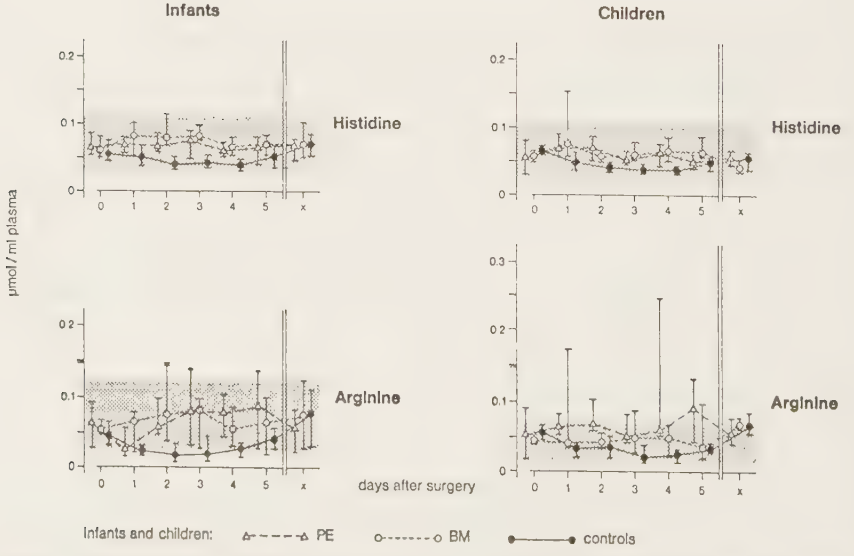

Abb. 8: Darstellung der Plasmaspiegel von Histidin und Arginin. Siehe Legende Abb. 1.

4. 2 Stickstoff-Bilanzen

Abb. 9 zeigt die Stickstoffbilanz der Kinder und Säuglinge an den fünf postoperativen Tagen. Die beiden unteren Diagramme zeigen die negativen Bilanzen der Säuglinge und Kinder, die ohne Aminosäurenzufuhr ernährt wurden. Dabei scheint es, als ob eine Verminderung der Stickstoffausscheidung bei den Säuglingen früher nach der Operation einsetzt als bei den Kindern. Statistisch ließ sich dieser Unterschied nicht sichern.

Betrachten wir sodann die positiven Stickstoff-Bilanzen der Säuglinge (Abb. 9, links oben), die mit PE-Lösung und mit BM-Lösung behandelt wurden. Graphisch zeigen die Mediane der BM-Gruppe einen steileren Anstieg im Laufe der 5 Tage nach der Operation als die der PE-Gruppe. Statistisch besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieformen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Tagen ergibt sich nur bei der BM-Gruppe zwischen dem 2. bis 5. Tag, während bei der PE-Gruppe kein derartiger Unterschied festzustellen ist.

Nun zu den Kindern (Abb. 9, rechts oben). Den beiden Gruppen ist gemeinsam, daß sie am ersten postoperativen Tag eine negative Stickstoffbilanz aufweisen. Nach der Infusion von PE-Lösung wird scheinbar eine steilere Zunahme der Po-

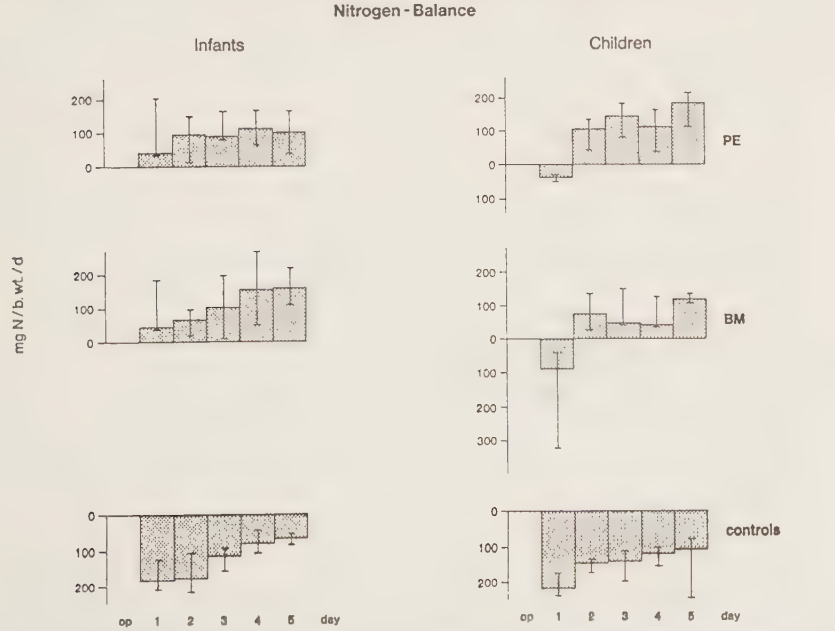

Abb. 9: Stickstoff-Bilanzen bei Säuglingen (links) und Kindern (rechts) an den fünf postoperativen Tagen während parenteraler Ernährung mit PE-Lösung, BM-Lösung und ohne Aminosäurenzufuhr (controls). Die Säulen stellen die Medianwerte, die Abweichung die 25. und 75. Perzentile dar.

sivität der Stickstoff-Bilanz erreicht als nach derjenigen von BM-Lösung. Jedoch auch hier ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Eine Differenz zwischen den Tagen konnte für die BM-Lösung zwischen dem 1. und 5. Tag und für die PE-Lösung bereits zwischen dem 1. und 3. Tag festgestellt werden.

4. 3 Blutglucosewerte, Glucoseeinfuhr und Glucoseausscheidung im Urin

In den Abbildungen 10 – 12 ist die tägliche Glucosezufuhr oberhalb der Achse und die 8stündliche Glucoseausscheidung im Urin unterhalb in Blöcken eingezeichnet. Die Glucosezufuhr wurde, wie bereits vorher erläutert, gestaffelt zugeführt, und zwar am 1. Tag 1/3 und am 2. Tag die Hälfte der berechneten Menge, ab dem 3. Tag die volle Menge.
Die Medianwerte der Blutglucose bei 34 Patienten (Abb. 10) schwanken zwischen 100 und 160 mg %. Ein Einfluß der Zufuhr auf die Medianwerte der Blutglucose zeigte sich in Abb. 10 nicht. Wie erwartet, sind postoperativ leicht erhöhte Blutglucosewerte gemessen worden. Da die Einzelwerte zum Teil erheblich von den Medianwerten abweichen, zeigen wir die extremen Verläufe der Blutglucose von zwei Patienten in Abb. 11 und 12. Der erste Patient (Abb. 11) hatte

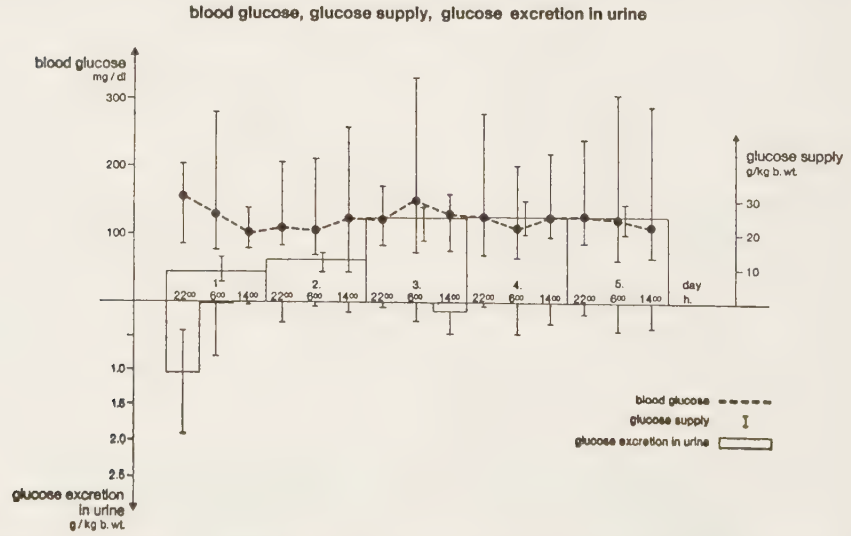

Abb. 10: Darstellung der Glucosezufuhr (nach oben gerichtete Säulen), der Blutglucosewerte (– – –) und der Glucoseausscheidung im Urin (nach unten gerichtete Säulen) an den fünf postoperativen Tagen. Eingezeichnet sind die Medianwerte der Blutglucose aller 34 untersuchten Patienten (3 Messungen täglich), diejenigen der Glucosezufuhr und diejenigen der in 8 Stunden ausgeschiedenen Glucosemenge im Urin. Die Abweichungen geben die 25. und 75. Perzentile an.

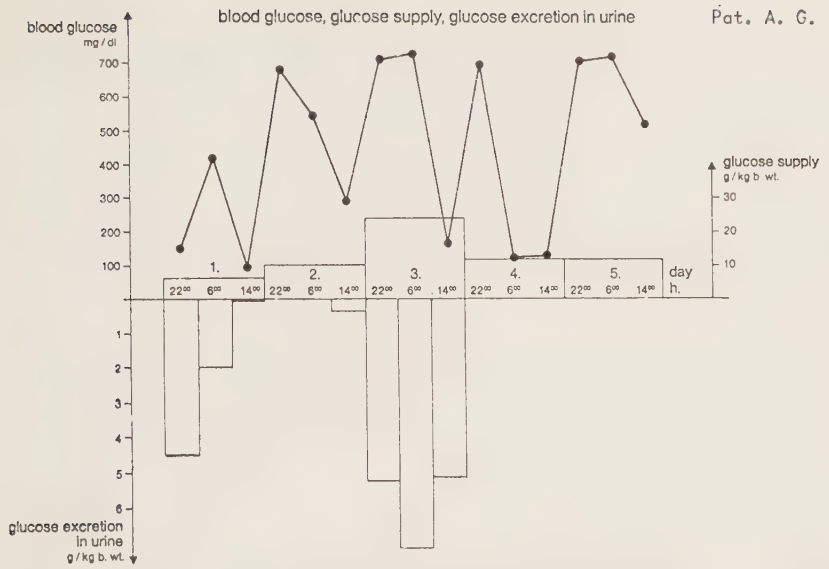

Abb. 11: Glucosezufuhr, Blutglucosewerte und Glucoseausscheidung im Urin des Patienten A. G. (20. in Tab. 8, Seite 108), eines Säuglings, der an fünf postoperativen Tagen parenteral mit BM-Lösung und Glucose ernährt wurde. Siehe auch Legende von Abb. 10.

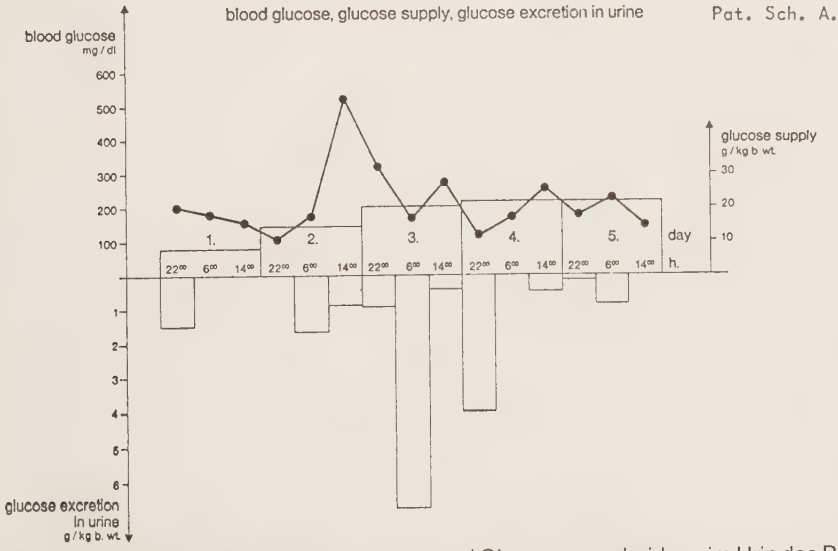

Abb. 12: Glucosezufuhr, Blutglucosewerte und Glucoseausscheidung im Urin des Patienten Sch. A. (31. in Tab. 10, Seite 110), eines Säuglings, der an fünf postoperativen Tagen parenteral mit Glucoselösung ernährt wurde. Siehe auch Legende von Abb. 10.

trotz reduzierter Zufuhr am 4. und 5. Tag erhebliche Schwankungen in seinen Blutglucosewerten mit zeitweilig sehr starker Glucosurie. Dagegen hatte der zweite Patient (Abb. 12) einen eher typischen Verlauf mit einem Spitzenwert am 2. Tag, also noch vor der Zufuhr der gesamten berechneten Glucosemenge. Auch bei diesem Patienten traten erhebliche Glucosurien auf.
Eine vermehrte renale Ausscheidung von Glucose wurde bei allen Patienten unmittelbar nach der Operation festgestellt und ist wahrscheinlich direkt von dieser beeinflußt. Die in den letzten 8 Stunden des 3. postoperativen Tages leicht erhöhte Glucoseausscheidung korreliert mit der Erhöhung der Blutglucosewerte in der vorherigen 8-Stundenperiode.

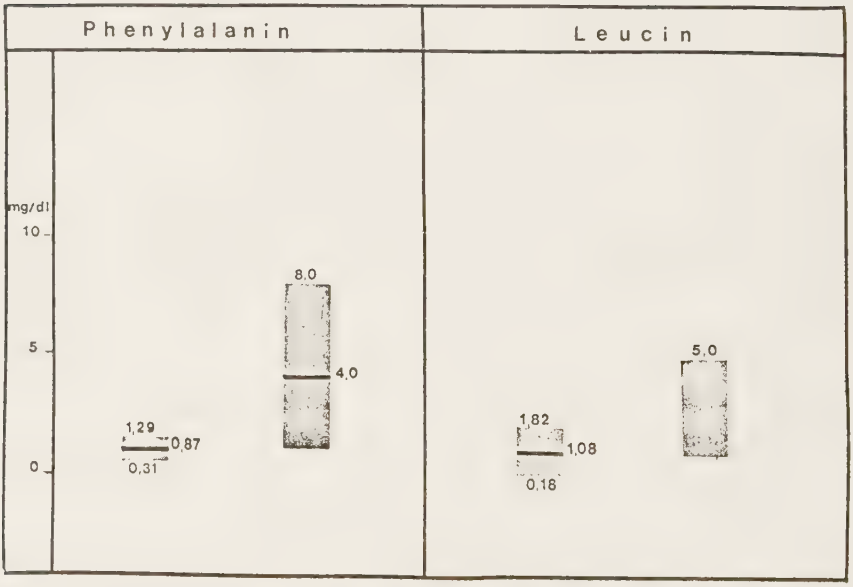

Abb. 13: Vergleich der Blutspiegel der Aminosäuren Phenylalanin und Leucin bei Kindern. Links jeweils der Normbereich der Plasmaspiegel, rechts jeweils der Bereich, auf den an Stoffwechselstörungen dieser Aminosäure erkrankte Kinder alimentär eingestellt werden.

5. Diskussion

5. 1 Aminosäurenspiegel im Plasma

Vor der Diskussion der Plasmaspiegel der einzelnen Aminosäuren, die in ihrem Verhältnis zum Normbereich verglichen werden, scheint es wichtig zu sein, sich Gedanken darüber zu machen, was eine Aminosäuren-Imbalanz ist. Denn dies ist doch die zu befürchtende negative Auswirkung der parenteralen Aminosäurenzufuhr, falls die Mengen der einzelnen Aminosäuren nicht richtig gewählt wurden. Eine weitere Ursache für Imbalanzen ist das vollständige Fehlen einer oder mehrerer Aminosäuren in der Infusionslösung. Die Frage „Was ist eine Aminosäuren-Imbalanz?" beantwortete A. E. Harper (42) folgendermaßen: „Aminosäuren-Imbalanz" ist ein Wechsel in den Mengenverhältnissen der Aminosäuren einer Nahrung, welche eine Senkung der Nahrungsresorption oder der Wachstumsrate ergibt und welche vollständig behoben werden kann durch die Zufuhr dieser unentbehrlichen Aminosäuren, und zwar in der kleinen Menge, die in der Relation zum Gesamtbedarf optimale Leistung ermöglicht." Er unterscheidet zwei Typen von Imbalanzen: „Der erste Typ entsteht durch die Zufuhr einer großen Menge von Proteinen oder einer Aminosäurenmischung, welcher eine unentbehrliche Aminosäure fehlt, zu einer Nahrung, die einen geringen bis mäßigen Proteingehalt hat, der aber gerade ausreicht, um den Bedarf für maximales Wachstum zu decken. Der zweite Typ entsteht durch die Zufuhr einer kleinen Menge einer oder mehrerer Aminosäuren zu einer proteinarmen Nahrung. Obwohl eine solche Zufuhr die Aminosäuren-Balanz nicht beträchtlich stört, kann sie eine entscheidende Senkung der Wachstumsrate bewirken. Diese Imbalanz tritt nur auf, wenn der Proteingehalt der Nahrung ziemlich niedrig ist." Harper fand diese Definition nach Untersuchungen an stoffwechselgesunden Erwachsenen, die oral ernährt wurden, und bezog die Ergebnisse früherer Untersucher mit ein. Von einer Imbalanz sprach er dann, wenn verminderte Proteinaufnahme aus der Nahrung oder verzögertes Wachstum vorlagen.
Lang und Fekl (62) dagegen brachten Aminosäuren-Imbalanzen in Zusammenhang mit der biologischen Wertigkeit eines Aminosäurengemisches. Nach ihrer Ansicht entsteht sie entweder, wenn durch die Zufuhr der an zweiter Stelle die biologische Wertigkeit des Proteins limitierende Aminosäure über Gebühr erhöht oder die Zufuhr von mehreren nicht an erster Stelle der biologischen Wertigkeit stehenden Aminosäuren stark vergrößert werden. Für beide Fälle sei es charakteristisch, daß man die Symptome der Imbalanz durch eine gleichzeitige passende Mehrzufuhr der in erster Linie die biologische Wertigkeit limitierende Aminosäure verhüten kann. Als Ursache sehen sie ein Manifestwerden von Mangelsymptomen an der in erster Linie limitierenden Aminosäure an, wenn die ihr nachgeordneten plötzlich in übergroßer Menge zugeführt werden. Scharf von der Aminosäuren-Imbalanz seien Ungleichgewichte zu trennen, welche bei Aminosäuren-Antagonismus durch Konkurrenz um Transportsysteme, z. B. bei Valin, Leucin, Isoleucin entsteht. Bei großer Überdosierung von z. B. Methionin,

Phenylalanin oder Tyrosin kommt es zur Aminosäurenintoxikationen, die nicht wie eine Imbalanz durch eine entsprechend vergrößerte Zufuhr anderer essentieller Aminosäuren aufzuheben sind.
Zu diesem Zeitpunkt begannen erst die Messungen der Plasmaspiegel nach parenteraler Zufuhr kristalliner Aminosäuren, und große klinische Erfahrungen lagen nicht vor.
Bürger und Wolf (18) hatten als Maß für eine Aminosäuren-Imbalanz während einer Infusion das Überschreiten der oberen Normgrenze des Nüchternspiegels angenommen. Vorhergehende Untersuchungen durch diese Arbeitsgruppe (16) hatten ergeben, daß nach intravenöser Applikation die einzelnen Aminosäuren verschieden schnell eliminiert werden. So können also Aminosäuren, die schnell eliminiert werden, bei der Infusion höhere Blutspiegel erreichen, ohne daß dies nachteilig ist, da diese hohen Blutspiegel nicht lange bestehen. Aminosäuren mit langsamer Eliminationsrate sollten in geringeren Mengen zugeführt werden.
Dies würde bedeuten, daß es beim Abweichen des Plasmaspiegels einer Aminosäure auch darauf ankommt, um welche es sich handelt und wie lange es dauert. Nimmt man die oben aufgeführten Untersuchungen als gegeben an, dann könnten die Spiegel einiger Aminosäuren eine Zeitlang außerhalb des Normbereiches verlaufen, ohne daß von einer Imbalanz gesprochen werden kann. Weiterhin ist auch zu beachten, daß diese Normbereiche, besonders diejenigen für Frühgeborene, Neugeborene und Kinder erst in den letzten Jahren ermittelt wurden und vielleicht im Laufe der nächsten Jahre noch an einigen Stellen korrigiert werden müssen.
Zwischen den beiden ersten Definitionen der Aminosäuren-Imbalanz und der letztgenannten liegt ein entscheidender Unterschied. Bei den ersten wird von einem Einfluß der veränderten Plasmaspiegel auf den Organismus ausgegangen. Dem widerspricht, daß einem Teil der transitorischen Störungen des Aminosäuren-Stoffwechsels, die in den ersten drei Monaten nach Geburt nicht selten auftreten, keine pathogenetische Bedeutung zukommt. Über die transitorische Tyrosinämie, bei der immer eine schlechte geistige Entwicklung der betroffenen Kinder vermutet wurde, ergab eine Untersuchung (65) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kindern mit hohen und niedrigen Tyrosinspiegeln im Neugeborenenalter. Sie waren bis zum 7. und 8. Lebensjahr auf den Einfluß des Plasmaspiegels auf die geistige Entwicklung untersucht worden. Der transitorischen Hyperphenylalaninämie liegt eine als Unreife zu deutende verminderte Phenylalanintoleranz zugrunde (12). Sie wird mit einer verminderten Eliminationsgeschwindigkeit in Zusammenhang gebracht und nimmt mit fallendem Geburtsgewicht zu. Bei Frühgeburten zeigen 6 von 9 eine stark herabgesetzte Toleranz, bei Säuglingen 3 von 14. Bei den meisten dieser Kinder handelt es sich um gesunde, gut gedeihende Neugeborene. Die Höhe des Phenylalaninspiegels im Plasma überschreitet selten 12 mg% (13). Es kommt ihr wahrscheinlich keine pathogenetische Bedeutung zu. Auch der transitorischen Cystathinurie,

deren Auftreten vom Reifegrad der Kinder abhängig ist, kommt offenbar keine pathogenetische Bedeutung zu (13). Da es sich bei diesen transitorischen Stoffwechselstörungen mit Sicherheit um Aminosäuren-Imbalanzen handelt, ein Einfluß auf das klinische Wohlbefinden der Kinder wahrscheinlich nicht gegeben ist, erscheint es nicht sinnvoll, die Definition einer Imbalanz mit einer pathologischen Auswirkung zu verknüpfen. Abb. 13 zeigt für Phenylalanin und Leucin jeweils auf der linken Seite den Normbereich der Plasmaspiegel für Kinder und rechts den Bereich, der bei der diätetischen Therapie von Kindern mit Phenylketonurie bzw. Ahornsirupkrankheit angestrebt bzw. erreicht wird. Dies ist ein Bereich, der von ihnen ohne Schädigung toleriert wird.
In Tab. III sind zu einem weiteren Vergleich die Plasmaspiegel einiger Aminosäuren angegeben, zum einen die Normbereiche, zum anderen die bei transitorischen und bei manifesten Stoffwechselstörungen im unbehandelten Zustand auftretenden Konzentrationen sowie nach langzeitigen Aminosäureninfusionen.
Hieraus und aus der Abb. 13 ist zu ersehen, wie unterschiedlich die Bandbreite der Aminosäuren-Imbalanzen sein kann.
Die Diskussion über eine Definition der Aminosäuren-Imbalanz wurde deshalb so ausführlich geführt, um bei dem anschließenden Vergleich der einzelnen Aminosäuren die Abweichung vom Normbereich in der richtigen Relation zu sehen.

Tab. III: Vergleich der Plasmaspiegel von Aminosäuren: Normbereich, transitorische und manifeste Stoffwechselstörungen

		mg/dl
Phenylalanin	Normbereich Neugeborene[1]	0,62– 1,37
	trans. Hyperphenylalaninämie[2]	12,0
	pers. Hyperphenylalaninämie[3]	20,0
	Phenylketonurie[3]	16,0 –60,0
Tyrosin	Normbereich Neugeborene[1]	1,0 – 2,0
	trans. Hypertyrosinämie[2]	20,0
	hereditäre Hypertyrosinämie[3]	5,0 –20,0
Glycin	Normbereich Neugeborene[1]	1,0 – 1,5
	Hyperglycinämie[3]	5,0 –11,0
	Imbalanz bei Infusion über 10 Tage, Neugeborene[1]	6,0 –10,0
Histidin	Normbereich Neugeborene[1]	0,5 – 0,9
	Histidinämie[3]	0,6 –20,0
Prolin	Normbereich Neugeborene[1]	1,5 – 2,5
	Hyperprolinämie[3]	6,5 –20,0
	Imbalanz bei Infusion über 10 Tage, Neugeborene[1]	8,5 –16,0

[1] nach Jürgens et al. (54)
[2] nach Bremer und Przyrembel (13)
[3] nach Berry (6)

Betrachten wir die essentiellen Aminosäuren (Abb. 1 – 4) der an 5 Tagen ohne Aminosäurenzufuhr ernährten Patienten, so zeigen sich nur bei wenigen deutliche Abweichungen der Plasmaspiegel unter die untere Normgrenze. Kinder scheinen die Homöostase der Aminosäuren im Plasma bei reiner Glucoseernährung besser aufrechterhalten zu können als Säuglinge, denn nur die Meßwerte von Isoleucin (Abb. 2) lagen bei ihnen unter der Normgrenze. Bei Erwachsenen (1) wurde der Einfluß einer Operation auf die Plasmaspiegel der Aminosäuren bei Glucoseernährung untersucht. Als Reaktion auf die hyperglykämische Stoffwechsellage sanken bei ihnen nach der Operation die Werte aller untersuchten Aminosäuren ab. Die anschließenden Schwankungen in der ersten postoperativen Phase waren jedoch charakteristisch für jede einzelne Aminosäure. Die Spiegel der glykogenen Aminosäuren, nichtessentielle eingeschlossen, aber ohne Threonin und Valin, waren postoperativ signifikant gefallen, stiegen jedoch nach einem Tag wieder an. Die von uns gemessenen Plasmaspiegel der Kinder (Abb. 1 – 8) verhalten sich ähnlich wie diejenigen der Erwachsenen in der vorher erwähnten Studie. Ausnahme davon machten Methionin und Lysin (Abb. 1) bei den Kindern ohne Aminosäurenzufuhr, deren Spiegel sich nur unwesentlich änderten. Die Spiegel von Valin (Abb. 2) und Leucin (Abb. 3) sinken, im Gegensatz zu den Erwachsenen (1), am ersten postoperativen Tag ab und erreichen auch die Höhe in den nächsten 5 Tagen nicht mehr. Von diesen Ausnahmen abgesehen, kann man jedoch bei den Kindern ein ähnliches Stoffwechselverhalten nach der Operation beobachten wie bei den Erwachsenen.

Von den Plasmaspiegeln der essentiellen Aminosäuren der mit Glucose ernährten Säuglinge (Abb. 1 –4) liegen diejenigen von Valin, Isoleucin, Leucin, Threonin und Tyrosin unterhalb des Normbereiches. Messungen bei Frühgeborenen (55) im Alter von durchschnittlich 14 h nach völliger Nahrungskarenz ergaben, daß nur die Serumkonzentrationen von Leucin und Valin deutlich unterhalb der entsprechenden Normwerte von reifen Neugeborenen lagen. Darauf könnte eine erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit für diese beiden Aminosäuren bei Frühgeborenen abgeleitet werden. Für Leucin zumindest gilt, daß die Eliminationsgeschwindigkeit (16) bei Frühgeborenen und Neugeborenen im oberen Drittel der Eliminationsskala liegt. Valin dagegen liegt im unteren Drittel, und bei der Betrachtung unserer Messungen (Abb. 2) ergibt sich für die Säuglinge auch erst am dritten Tag ohne Aminosäurenzufuhr ein deutliches Absinken der Plasmaspiegel von Valin. Dies entspricht der langsamen Eliminationsgeschwindigkeit (16). Die bei Frühgeborenen gefundenen niedrigen Valin-Serumspiegel (55) sind also nicht auf unsere Neugeborenen zu übertragen.

Die Plasmaspiegel von Threonin (Abb. 3) sinken bei den Säuglingen ohne Aminosäurenzufuhr schon ab dem ersten Tag deutlich unter die untere Normgrenze, obwohl die Eliminationsgeschwindigkeit ca. eineinhalbfach kleiner ist als diejenige von Leucin.

Isoleucin (Abb. 2) ist die einzige Aminosäure, deren Plasmaspiegel sowohl bei den Säuglingen als auch bei den Kindern ohne Zufuhr von Aminosäuren unter

die Normgrenze abfällt. Isoleucin liegt, genau wie Leucin, im oberen Drittel der Eliminationsskala. Bei den Vergleichen darüber, ob die bei unserer Untersuchung ohne Aminosäurenzufuhr gemessenen Plasmaspiegel der Säuglinge in Beziehung zu den Eliminationsgeschwindigkeiten der Aminosäuren bei Frühgeborenen und Neugeborenen (16) zu bringen sind, ergibt sich, daß mit Ausnahme von Valin und Threonin alle essentiellen Aminosäuren bei Glucoseernährung ungefähr entsprechend ihren Eliminationsgeschwindigkeiten absinken.

Die tiefen Plasmaspiegel von Tyrosin (Abb. 4) bei den Säuglingen können nur in Zusammenhang mit den Phenylalaninspiegeln (Abb. 4) betrachtet werden. Im Gegensatz zu den Kindern, bei denen die Konzentrationen der beiden Aminosäuren im Normbereich verlaufen, scheint bei den Säuglingen eine ontogenetische Unreife des Phenylalaninhydroxylase-Dihydropteridinreductase-Systems vorzuliegen. Daher vermuten Jürgens et al. (54), daß Tyrosin für Frühgeborene eine semiessentielle Aminosäure ist.

Nach Zufuhr einer der beiden Aminosäurenlösungen, die ungefähr gleiche Methioningehalte haben, verlaufen die Methionin-Plasmaspiegel (Abb. 1) sowohl bei den Kindern als auch bei den Säuglingen im oberen Normbereich und knapp darüber. Dies ist für die Säuglinge besonders wichtig, da nach Untersuchungen anderer Autoren (13, 16, 54, 64) im frühen Kindesalter eine metabolische Empfindlichkeit gegenüber Methionin besteht; das heißt, daß bei überhöhter Methioninzufuhr starke Imbalanzen auftreten. Muttermilch z. B. ist bekannt (62) als relativ proteinarm mit einem hohen Gehalt an Cystin und einem niedrigen an Methionin. Bei der Muttermilch (58) ist Methionin die in erster Linie limitierende Aminosäure. Dies erklärt vielleicht auch die Sonderstellung des Methionins. Sowohl bei jungen Kindern als auch bei Erwachsenen unter den Bedingungen der minimalen Eiweißzufuhr wurden Bedarfsmengen für Methionin ermittelt, die 30 bis 50 % unter jenen Werten liegen (56), welche bei Erwachsenen unter physiologischer Proteinzufuhr zwischen 0,7 und 1,5 g/kg Körpergewicht/Tag registriert wurden (56). Die erhebliche Variation im relativen Methioninbedarf kann nur durch einen unterschiedlichen Funktionsbedarf erklärt werden. Signifikant erniedrigte Konzentrationen von Methionin und ungünstige Stickstoff-Bilanzen ergeben sich jedoch dann, wenn beim Erwachsenen die erwünschte Proteintagezufuhr von 1 g/kg Körpergewicht durch parenterale Infusion solcher Aminosäurenlösungen gedeckt wird, die einen relativ geringen Gehalt an Methionin enthalten. Wird aber eine proteinreiche Nahrung mit viel Methionin zugeführt (54, 56, 57, 88), so steigen die Plasmaspiegel weit über den Normbereich an und normalisieren sich nach ein paar Tagen trotz gleichbleibender Zufuhr. Eine Ursache für die Normalisierungstendenz könnte die steigende Ausscheidung im Urin bei hohen Plasmaspiegeln sein (55, 57).

Die Verläufe der Plasmamethioninspiegel bei den von uns untersuchten Säuglingen und Kindern zeigen, daß präoperativ keine Imbalanzen bestanden, d. h. der Bestand an Methionin im Plasma war normal. Durch die Zufuhr der Amino-

säurenlösungen wurden die benötigten Mengen infundiert, ohne den Methioninbedarf zu unterschreiten oder die Methionin-Clearance zu überschreiten.
Die Plasmalysinspiegel (Abb. 1) befinden sich bei Säuglingen und Kindern nach Infusion der BM- oder PE-Lösung im Normbereich. Obwohl die Lysinzufuhr nicht wie empfohlen (28) 25 % über den von Rose (74) angegebenen Bedarfszahlen liegt, konnte keine Imbalanz oder negative Auswirkung auf den Stickstoffhaushalt festgestellt werden. Beide Lösungen scheinen also den Bedarf an Lysin ausreichend zu decken.
Das gleiche gilt für Valin, bei dem durch keine der beiden Aminosäurenlösungen Imbalanzen erzeugt wurden (Abb. 2).
Bei den Säuglingen kommt es bei einer Gabe von ca. 115 mg Isoleucin/kg Körpergewicht/die durch die PE-Lösung und ca. 150 mg/kg/die durch die BM-Lösung zu Plasmaspiegelverläufen im Normbereich (Abb. 2). Bei den Kindern wurde das gleiche erreicht durch Zufuhr von ca. 96 mg/kg/die in der BM-Lösung und ca. 75 mg/kg/die in der PE-Lösung. Eine vergleichende Untersuchung über die Auswirkung von oraler Aminosäurenzufuhr bei Säuglingen (56) kommt zu dem Schluß, daß bei der Gabe von 80 mg Isoleucin/kg/die eine normale Gewichtszunahme und Stickstoffretention erreicht werden kann. Doch erst bei dem Anstieg der Zufuhr auf 100 mg/kg/die waren die Plasmaspiegel im Normbereich. Bei Frühgeborenen (72) wurde die benötigte Zufuhr mit 115 mg/kg/die ermittelt. Trotz der nach diesen Maßstäben zu hohen Gabe von Isoleucin durch die BM-Lösung kam es in unserer Untersuchung weder bei den Säuglingen noch bei den Kindern zu erhöhten Plasmaspiegeln.
Bei der ebenfalls verzweigtkettigen Aminosäure Leucin wurde in der erwähnten Studie (89) ein Bedarf von 150 mg/kg/die ermittelt. Wir erreichten durch die Zufuhr der PE-Lösung (ca. 160 mg Leucin/kg/die bei den Säuglingen und 110 mg bei den Kindern) und der BM-Lösung (ca. 230 mg/kg/die bei Säuglingen und 160 mg bei Kindern) ausgeglichene Plasmaspiegel (Abb. 3).
Der bei Säuglingen (Abb. 3) höhere Verlauf der Plasmathreoninspiegel nach Gabe der BM-Lösung als nach derjenigen der PE-Lösung ist nicht durch die unterschiedliche Zufuhr zu erklären. In der BM-Lösung sind ca. 13 % mehr Threonin als in der PE-Lösung enthalten. Bei den Kindern finden sich jedoch nach Infusion der BM-Lösung keine wesentlich erhöhten Plasmathreoninspiegel. Man kann also vermuten, daß die Säuglinge die verschiedenen Aminosäuren unterschiedlich schnell metabolisieren können, daß z. B. der Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren bei höherer Zufuhr nicht so schnell überfordert wird wie der Abbau von Threonin.
Tyrosin entsteht aus Phenylalanin. Da aber nur eine unerwünscht hohe Phenylalaninzufuhr den Tyrosinspiegel im Normbereich sichern würde, sehen manche Untersucher (54, 89) Tyrosin als eine essentielle Aminosäure im Frühgeborenenalter, an. Dies gilt vermutlich nicht für ältere Säuglinge und Kinder. Für die Biosynthese von Adrenalin, Dopamin und Melanin spielt Tyrosin eine entscheidende Rolle. Wegen ihres engen Zusammenhanges sollen beide Aminosäuren

hier gemeinsam besprochen werden. Wird PE-Lösung zugeführt – welche kein Tyrosin, aber 5,10 g Phenylalanin/l enthält – so ändert sich im Vergleich zu den Kontrollwerten an den Plasmaspiegeln von Tyrosin in beiden Altersgruppen (Abb. 4) nichts, diejenigen von Phenylalanin sind erhöht. Kaum anders verhält es sich nach der Zufuhr von BM-Lösung, die 5,49 g Tyrosin/l und 4,57 g Phenylalanin/l enthält. Die Plasmaspiegel von Tyrosin sind in beiden Altersgruppen nicht signifikant höher als in den Kontrollgruppen, und auch die Phenylalaninspiegel sind – bei allerdings auch kaum niedrigerer Zufuhr – kaum niedriger als in der Gruppe der mit PE-Lösung behandelten Patienten. Die Erhöhung der Plasmatyrosinspiegel bei den Säuglingen bis in den Normbereich sollte nicht über eine Erhöhung der Zufuhr von Phenylalanin angestrebt werden. Die bei Frühgeborenen und Neugeborenen häufig beobachteten Phenylalaninerhöhungen im Serum können, außer durch die Phenylalanin-Intoleranz bei Phenylketonurikern und bei heterozygoten Trägern dieser Krankheit, auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein. Es wurden Untersuchungen über die Phenylalanin-Elimination aus dem Blut bei Neugeborenen, Säuglingen und Erwachsenen (12) durchgeführt. Die Elimination von Phenylalanin aus dem Blut erfolgt entsprechend einer Exponentialfunktion. Dabei zeigte sich, daß es bei einigen Neugeborenen Toleranzminderungen gibt. Die Häufigkeit solcher Intoleranzen scheint mit fallendem Geburtsgewicht zu steigen und liegt erheblich über der Inzidenz von Heterozygoten für die Phenylketonurie. Als Ursache wird eine Aktivitätsverminderung des Phenylalaninhydroxylase-Systems diskutiert. Obwohl in dieser Untersuchung die meisten Säuglinge eine Phenylalanin-Toleranz gezeigt haben, die derjenigen normaler Erwachsener entspricht, scheint es mit Rücksicht auf die mögliche Gefährdung einzelner Säuglinge wünschenswert, die Phenylalaninkonzentration in der BM- und PE-Lösung leicht zu senken und die Tyrosinmenge zu erhöhen. Die von uns mit der BM-Lösung zugeführte Phenylalaninmenge betrug bei den Säuglingen ca. 105 mg/kg/die. Nach anderen Untersuchungen (89) sind 70 mg/kg/die ausreichend, um Gewichtszunahme, positive Stickstoffbilanz und normale Plasmaphenylalaninspiegel zu erreichen. Nach derselben Untersuchung sind für eine positive Stickstoffbilanz und normale Plasmatyrosinspiegel 50 mg Tyrosin/kg/die ausreichend, während wir die von uns mit der BM-Lösung zugeführten ca. 126 mg Tyrosin/KG/die noch gern erhöhen würden. Ein Einfluß des Tyrosinplasmaspiegels bei Säuglingen mit niedrigem Geburtsgewicht in den ersten drei Lebensmonaten auf die Gewichtszunahme konnte nicht gefunden werden (70).

Vergleichen wir die Plasmaspiegel der nichtessentiellen Aminosäuren (Abb. 5 – 8) bei den Patienten ohne Aminosäurenzufuhr, so sinken bei den Säuglingen nur diejenigen von Ornithin deutlich unter den Normbereich. Bei den Kindern dagegen sind die Spiegel von Glycin, Serin, Prolin und Ornithin zu niedrig. Wird dieser Vergleich aber ohne Berücksichtigung der Normbereiche gemacht, so ergibt sich, daß ohne Aminosäurenzufuhr sowohl bei den Säuglingen als auch bei den Kindern gleiche Verläufe der Plasmaspiegel, außer bei Alanin, gefunden

wurden, d. h. eine gleiche Verwertung der unspezifischen Stickstofflieferanten bei Kindern und Säuglingen.
Die Aminosäuren Glycin und Serin (Abb. 5) werden gemeinsam diskutiert, da Serin aus Glycin synthetisiert werden kann (27, 28, 57). Ein klinischer Hinweis hierfür ist die Beobachtung erhöhter Plasmaserinspiegel nach Zufuhr großer Mengen von Glycin (27, 28, 57). Nach Zufuhr der PE-Lösung (sie enthält 14,0 g Glycin/l und kein Serin) kommt es zu ansteigenden Plasmaglycinspiegeln (Abb. 5), die bei den Säuglingen zu einer Imbalanz führen. Die Serinspiegel (Abb. 5) jedoch bleiben trotz fehlender Zufuhr bei beiden Patientengruppen im unteren Normbereich. Nach einer Untersuchung der Plasmaspiegel dieser beiden Aminosäuren bei Frühgeborenen (57) kann auf eine Zufuhr von Serin bei einer Glycinzufuhr von mehr als 200 mg/kg Körpergewicht/die verzichtet werden. Wir haben bei den Säuglingen mit PE-Lösung ca. 308 mg Glycin/kg/die und bei den Kindern ca. 260 mg/kg/die zugeführt, d. h. die Zufuhr war, wie auch die Imbalanz bei den Säuglingen zeigt, eindeutig zu hoch. Mit der BM-Lösung nun werden beide Aminosäuren zugeführt, und zwar erhielten die Säuglinge ca. 91 mg Glycin/kg/die und ca. 100 mg Serin/kg/die. Die Plasmaspiegel von Glycin und Serin bei den Säuglingen (Abb. 5), die an drei Tagen deutlich oberhalb des Normbereiches liegen, zeigen, daß auch diese Zufuhr zu hoch ist. Für die Kinder, die ca. 62 mg Glycin/kg/die und 136 mg Serin/kg/die erhielten, ergaben sich ausgeglichene Serinspiegel, während die Glycinspiegel dicht unterhalb der unteren Normgrenze verlaufen. Für Säuglinge scheint die Glycin- und Serinzufuhr durch die speziell für diese Patientengruppe entwickelte Aminosäurenlösung immer noch zu hoch, während bei Kindern der Bedarf ausreichend gedeckt wird.
Alanin nimmt, zusammen mit Prolin, unter den nichtessentiellen Aminosäuren eine besondere Stellung ein. Bei Untersuchungen über die Bedeutung nichtessentieller Aminosäuren für den Stickstoffwechsel des Menschen unter parenteraler Ernährung bei Erwachsenen und Frühgeborenen (27, 53, 55, 57) zeigte sich, daß das Fehlen von Alanin und Prolin bei der parenteralen Aminosäurenzufuhr Störungen des Stickstoffhaushaltes ausgelöst hat, die erst durch die Zufuhr dieser Aminosäuren in bestimmter Relation zur bedarfsadaptierten Zufuhr der essentiellen Aminosäuren beseitigt werden konnte. Daher wurde eine limitierte Synthese von Alanin und Prolin angenommen, die damit in ihrer Bedeutung für den Proteinstoffwechsel den essentiellen Aminosäuren sehr nahestünden. Es zeigte sich also, daß die allgemein vorgenommene Unterteilung der Aminosäuren in essentielle und nichtessentielle unbefriedigend ist. Die Reihung geht wahrscheinlich von den für den menschlichen Organismus nicht synthetisierbaren essentiellen Aminosäuren auf der einen Seite über die als semiessentiellen Aminosäuren Histidin und Arginin und weiter über die limitiert synthetisierbaren Aminosäuren Alanin und Prolin bis hin zu der leicht metabolisierbaren Glutaminsäure auf der anderen Seite. Sowohl überhöhte als auch zu niedrige Alanin- und Prolinzufuhr bedingen in der parenteralen Ernährung von Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen ungünstige Stickstoff-Bilanzen und jeweils

gleichsinnig veränderte Serumkonzentrationen (27, 53, 55). Bei Frühgeborenen sollte die Zufuhr an Prolin verringert werden, da angenommen werden darf, daß der Umsatz von Prolin durch eine Unreife der Pyrrolin-5-Carboxylatreductase und/oder der Pyrrolin-5-Carboxylatdehydrogenase verzögert erfolgt (57). Für Frühgeborene wurde eine optimale Zufuhr von 224 mg Prolin/kg/die ermittelt (55), da bei dieser Zufuhr eine getrennte Gabe von Hydroxyprolin nicht erforderlich sei.

Obwohl der Gehalt an Alanin in der PE-Lösung über doppelt so hoch ist (15,00 g/l) wie in der BM-Lösung (7,16 g/l), haben wir die Plasmaalaninspiegel sowohl bei den Säuglingen als auch bei den Kindern (Abb. 6) im Normbereich gefunden. Dies widerspricht der von anderen Untersuchern (55) gemachten Beobachtung der Parallelität von Einfuhr und Höhe der Serumkonzentrationen. Durch Prolin (Abb. 7), das in beiden Aminosäurenlösungen ungefähr in gleichen Mengen zugeführt wurde, kommt es bei den Säuglingen zu zeitweiligen Imbalanzen. Auch für die Kinder scheint die Prolinmenge nach einer dreitägigen Infusion bei beiden Aminosäurenlösungen zu hoch zu werden. Es ist bei den Säuglingen die Gefahr einer Prolin-Imbalanz möglich, da durch die PE-Lösung ca. 330 mg/kg/die und die BM-Lösung ca. 356 mg/kg/die zugeführt werden. Obwohl Prolin zu den Aminosäuren mit höherer Eliminationsgeschwindigkeit (16) gehört, scheint es bei dieser Zufuhr vorübergehend im Blut zu kumulieren. Ein etwas geringerer Prolinanteil in beiden Lösungen wäre somit wünschenswert.

Die Aminosäuren Histidin und Arginin werden als fraglich essentiell angesehen. Bei Versuchen (59), das Aminosäurenmuster von Ei- und Kartoffelproteinen durch synthetische L-Aminosäuren zu ersetzen, kam es bei Lösungen, die alle essentiellen Aminosäuren in der richtigen Menge enthielten, aber kein Arginin und Histidin, zu einem starken Anstieg der Transaminasen. Die Höhe der Alanin-Transaminase- und der Aspartat-Transaminase-Aktivität ließen an eine Leberschädigung denken. Durch Zugabe von Arginin und Histidin blieb der Anstieg der Transaminasenaktivität aus. Die Untersucher schlossen daraus, daß auf die Dauer eine Ernährung ohne Arginin oder Histidin zu Leberzellschädigung führt, weshalb mindestens eine der beiden als essentiell anzusehen sei. Untersuchungen über den Histidinbedarf von Säuglingen (87) ergaben, daß Histidin ein essentieller Nahrungsbestandteil für junge Säuglinge sei, da es bei Abwesenheit nicht zu einer ausreichenden Gewichtszunahme, aber zu einem signifikanten Abfall der Stickstoffretention kommt. Die Autoren nehmen einen Bedarf von weniger als 35 mg/kg/die an und errechneten bei Brustnahrung eine wahrscheinliche Menge von 35 bis 38 mg Histidin pro Tag. Während sie bei Nahrung, der eine essentielle Aminosäure über ein bis zwei Wochen fehlte, keine klinischen Symptome feststellten, kam es bei Histidinmangel zu einem Hautausschlag, der anhielt, solange der Mangel bestand. Dies wird damit in Verbindung gebracht, daß Histamin ein Decarboxylierungsprodukt des Histidin ist. Von Histamin wird angenommen, daß es an der Entstehung von Hautausschlägen, ähnlich derjenigen von Ekzemen, beteiligt ist. Weitere Untersuchungen wurden

darüber durchgeführt, bis zu welchem Alter Histidin essentiell sei. Während eine Untersuchergruppe (49) dies auf die ersten Lebensmonate beschränken wollte, kamen andere zu dem Ergebnis, daß Histidin im ganzen ersten Lebensjahr und einem noch nicht weiter untersuchten Zeitraum als essentiell zu betrachten sei (89). Für Frühgeborene wurde eine Zufuhr von 38 mg/kg/die als ausreichend erkannt (55), für Säuglinge ein Minimalbedarf von 34 mg Histidin/kg/die ermittelt (89). Wir haben in unserer Studie den Säuglingen durch die BM-Lösung ca. 66 mg Histidin/kg/die und durch die BM-Lösung ca. 91 mg/kg/die infundiert. Die Kinder erhielten mit der PE-Lösung ca. 45 mg/kg/die und mit der BM-Lösung ca. 62 mg/kg/die. Wie aus Abb. 8 ersichtlich ist, sind bei beiden Patientengruppen nicht nur die Mediane der Plasmaspiegel im Normbereich, sondern auch fast alle Einzelwerte. Daraus auf einen höheren Bedarf an Histidin als ihn andere Untersucher ermittelt haben, zu schließen, ist nicht möglich, da auch ohne Zufuhr die Mediane und die Einzelwerte an fünf Tagen im Normbereich gemessen wurden. Eher könnte es sein, daß der tägliche Verbrauch an Histidin postoperativ nicht sehr groß ist. Histidin gehört zu den Aminosäuren mit mittlerer Eliminationsgeschwindigkeit (16). Wie auch wegen des kurzen Beobachtungszeitraums nicht anders zu erwarten, wurde bei keinem der Patienten ohne Aminosäurenzufuhr eine Hauterkrankung gesehen.

Für Arginin nun wurde bei den vorher beschriebenen Studien (49, 89) die Essentialität bestritten, da weder eine Änderung der Gewichtszunahme, noch eine Senkung der Stickstoffretention bei Argininmangel festzustellen war. Bei einer anderen Studie über Säuglinge (43), die eine L-Aminosäurenmischung bekamen, die kein Arginin und eine vernachlässigbar kleine Menge von Ammoniak enthielt, wurden nach einigen Wochen hohe Ammoniakspiegel gemessen. Ein Teil der Säuglinge zeigte auch Grand-Mal-Anfälle, Lethargie und Zuckungen der Augenlider und der Extremitäten. Die Hyperammonämie und die klinischen Symptome konnten durch die Zufuhr von Arginin geändert werden. Daraus wurde die Notwendigkeit einer Argininzufuhr bei parenteraler Ernährung abgeleitet. Krebs (60) fand, daß Arginin die Harnstoffproduktion stimuliert, wenn Ammoniak vorhanden ist, ohne in diesem Prozeß verbraucht zu werden. Das meiste dieses Ammoniaks entsteht im Säugetierkörper durch Abbau von Aminosäuren und anderen stickstoffhaltigen Substanzen und wird in der Form von Harnstoff ausgeschieden. Untersuchungen über den Gesamt-Harnstoff-Stickstoff und die Ammoniakausscheidung bei Erwachsenen (94), die jeweils nur mit einzelnen nicht essentiellen Aminosäuren als unspezifische Stickstofflieferanten ernährt worden waren, zeigten folgendes Ergebnis: Die Harnstoff-Stickstoff-Ausscheidung war während der Periode mit Argininzufuhr signifikant höher und niedriger während der Histidinzufuhr als bei der Zufuhr der übrigen untersuchten 8 nichtessentiellen Aminosäuren. Die ansteigende Harnstoffausscheidung während der Argininzufuhr macht die Rolle von Arginin beim Harnstoffzyklus deutlich. Arginin verringert die Toxizität von Aminosäurengemischen und könnte deshalb unter den Bedingungen der parenteralen Ernährung mit Aminosäuren als es-

sentiell angesehen werden. Bei Frühgeborenen (54, 55) wurde eine Einfuhr von 212 bis 220 mg/kg/die als zu hoch ermittelt. Wir haben bei den Säuglingen durch die Gabe von 264 mg/kg/die mittels der PE-Lösung Plasmaspiegel im mittleren Normbereich (Abb. 8) erhalten. Für Säuglinge haben andere Untersucher (49, 89) eine Tagesmenge von über 180 mg Arginin kg/die als wünschenswert ermittelt. Wir erhielten jedoch schon durch Zufuhr von ca. 141 mg/kg/die mit der BM-Lösung bei den Säuglingen ausgeglichene Plasmaspiegel. Bei den Kindern hingegen führte die Zufuhr von ca. 180 mg/kg/die mit der PE-Lösung zu Plasmaargininkonzentrationen, die am oberen Rand des Normbereichs lagen, während die verminderte Einfuhr von ca. 96 mg Arginin/kg/die mit der BM-Lösung bessere Ergebnisse zeigte (Abb. 8). Diese etwas widersprüchlichen Ergebnisse zeigen, daß sowohl die Säuglinge als auch die Kinder große Schwankungen in der Argininzufuhr tolerieren, ohne mit starken Abweichungen in den Plasmaspiegeln zu reagieren. Hier muß allerdings berücksichtigt werden, daß der Normbereich, den wir für Kinder annehmen, schmaler als bei den Säuglingen ist. Azidosen haben wir bei keinem unserer Patienten festgestellt.

Obwohl Ornithin weder mit der PE-Lösung noch mit der BM-Lösung zugeführt wurde, sind die Plasmaornithinspiegel der Säuglinge, die Aminosäuren erhielten, zumeist im unteren Normbereich (Abb. 7). Diejenigen Säuglinge – und auch Kinder –, die keine Aminosäuren erhielten, hatten hingegen erniedrigte Plasmaornithinspiegel. Bei den Kindern ergibt sich aufgrund eines schmaleren Normbereiches ein etwas anderes Bild, d. h. die mit der BM-Lösung behandelten Kinder zeigen vorübergehend erniedrigte, diejenigen mit der PE-Lösung behandelten vorübergehend an der oberen Normgrenze liegende Plasmaornithinkonzentrationen. Ornithin ist beim Menschen kein Proteinbaustein (15); von allen untersuchten Aminosäuren hat es die längste Halbwertzeit (16). Es wird für den Harnstoffzyklus, den Krebs auch den „Ornithin Zyklus" nannte (60), benötigt, indem es zur Synthetisierung des Harnstoffs über Citrullin und Argininbernsteinsäure zu Arginin und dann wieder in Ornithin verwandelt wird. So können die Plasmaspiegel von Ornithin (Abb. 7) nur zusammen mit denen von Arginin (Abb. 8) diskutiert werden. Werden in der katabolen Phase nach der Operation keine Aminosäuren zugeführt, so wird offensichtlich das vorhandene Ornithin zur Harnstoffsynthese verwendet, die Plasmaspiegel der Kontrollgruppe sinken ab (Ab. 7). Wird aber ausreichend Arginin infundiert, so kann daraus genug Ornithin synthetisiert werden, um die Plasmaspiegel bei Säuglingen und Kindern im Normbereich zu halten. Ein normaler Plasmaornithinspiegel kann also als Zeichen für eine genügende Argininzufuhr gewertet werden. Auch bei Frühgeborenen (55) zeigte sich, daß bei ausreichender Zufuhr von Arginin eine ergänzende Zufuhr von Ornithin nicht erforderlich ist. Es ist erstaunlich, daß bei den von uns untersuchten Kindern nur für die Plasmaornithinspiegel ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden wurde, je nachdem, ob sie die PE- oder BM-Lösung erhielten, obwohl Ornithin in den Lösungen nicht enthalten ist. Wahr-

scheinlich ist die bei den Kindern fast doppelt so hohe Einfuhr von Arginin durch die PE-Lösung als durch die BM-Lösung dafür verantwortlich.
Die der Glutaminsäure entsprechende α-Ketosäure ist Teil des Citronensäurezyklus und kann also leicht synthetisiert werden (15); sie entsteht auch aus dem Kohlenhydratstoffwechsel (60). Da alle menschlichen Proteine zu ca. 15 bis 30 % aus Dikarbonsäuren bestehen (55), sind die Meinungen verschiedener Untersucher, ob eine Glutaminsäurezufuhr notwendig sei oder nicht, geteilt. Bei blutspiegelkinetischen Messungen (16) wurde für Glutaminsäure die höchste Eliminationsgeschwindigkeit gemessen. Nach Infusion einer Aminosäurenlösung war der Glutaminsäurespiegel schon 30 Minuten nach Infusionsende unter den Nüchternspiegel gesunken. Die Synthese scheint mit dem Verbrauch nicht Schritt zu halten. Bei Frühgeborenen (55) wurde empfohlen, auf die Zufuhr freier Glutaminsäure im Rahmen der künstlichen Ernährung nicht zu verzichten. Die beim Überschreiten der toxischen Grenze zu beobachtenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schmerzen und Schwindel seien beim Einhalten einer geeigneten Infusionsgeschwindigkeit zu vermeiden. Bei einer Zufuhr von 0,6 mg Glutaminsäure/kg/Minute wurden keine Nebenwirkungen festgestellt. Andere Studien (53) zeigten eine ausreichende Glutaminsäuresynthese bei insgesamt genügender Aminosäurenzufuhr. Obwohl wir weder mit der PE- noch mit der BM-Lösung Glutaminsäure zugeführt haben, liegen die gemessenen Plasmaglutaminsäurespiegel (Abb. 6) weitgehend im Normbereich, unabhängig davon, ob Aminosäuren infundiert wurden oder nicht. Als Ursache könnte die ausreichende Deckung des Kalorienbedarfs durch Glucose möglich sein. Woher der signifikant höhere Verlauf der Plasmaspiegel der Säuglinge nach BM-Infusion kommt, ist nicht erklärlich. Der Anteil der ketoplastischen Aminosäuren, d. h. der Aminosäuren, bei denen keine Metabolisierung zu Glutaminsäure möglich ist, ist bei der BM-Lösung sogar höher als bei der PE-Lösung. Die infundierte Menge an Aminosäuren und Glucose war ansonsten gleich. Nach unseren Ergebnissen ist die Zufuhr von Glutaminsäure – zumindest für die Dauer von 5 Tagen – nicht notwendig, um die Plasmaglutaminsäurespiegel im Normbereich zu halten.

5. 2 Stickstoff-Bilanzen

Außer den Plasmaaminosäuren geben Stickstoffbilanzen einen bedingten Einblick in den Proteinstoffwechsel. In den Zeiten, als es technisch noch schwierig war, Plasmaaminosäuren zu messen, gaben Stickstoffbilanzen den einzigen Anhalt dafür, ob eine Proteinzufuhr ausreichend war. Unter normalen Umständen steigt die Stickstoffretention bei zunehmender Stickstoffzufuhr an. Eine positive Stickstoffbilanz scheint für alle Menschen wünschenswert. Beim Säugling (47) ist die Stickstoffbilanz physiologischerweise positiv. Eine fehlende Stickstoffretention ist unphysiologisch; eine negative Bilanz führt rasch zur Dystrophie. Eine Null-Bilanz bei Neugeborenen (9) ist vielleich nicht als harmlos anzusehen, da es möglich ist, daß einzelne Organe auf Kosten anderer wachsen.

Daraus, daß eine positive Stickstoffbilanz vorliegt, kann noch keine Unterscheidung zwischen adäquater, optimaler und maximaler Zufuhr gemacht werden (89). Um einen Vergleichswert dafür zu haben, ob die Stickstoffretention bei Neugeborenen oder Säuglingen gut ist, wird mit den Werten unter „normaler Nahrung" verglichen. Mit Muttermilch ernährte Neugeborene (8) speichern 150 bis 250 mg N/kg Körpergewicht/die in der ersten Lebenswoche. Jürgens et al. (54, 55, 57) berechneten aus der Stickstoffretention das Gewebewachstum und versuchten, daraus auf die Wachstumsrate zu schließen. Durch die Gabe von 3,0 g Protein = 0,5 g N/kg/die bei Frühgeborenen haben sie eine Stickstoffretention von 0,3 g N/kg/die gemessen; dies sind ca. 60 % der Zufuhr. Unter der Annahme eines Stickstoffanteils von 2,667 g/100 g neugebildeten Gewebes (56) haben sie daraus eine tägliche Gewichtszunahme durch Gewebsneubildung von 11 g/kg Körpergewicht errechnet. Durch Wiegen wurde bei diesen Frühgeborenen eine durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme von 8 g/kg gemessen. Die Differenz wird wahrscheinlich durch Schwankungen im Wasserhaushalt verursacht, z. B. durch Ausschwemmung von Ödemen, die bei Frühgeborenen meist vorhanden sind.

Vorausgesetzt, daß keine Änderung im Wasserhaushalt vorläge, wurde für Säuglinge festgestellt (44), eine nachgewiesene Gewichtszunahme sei ein besserer Parameter für das Größenwachstum als die Stickstoffbilanz. Bei einer Einfuhr von 2,5 bis 4,0 g Aminosäuren/kg/die bei diesen Säuglingen im „steady state", die ca. 2,5 kg wogen, wurde pro 1 g retinierten Stickstoffes 42 g Gewebsmasse gebildet. Durch Gewichtsmessungen wurde eine durchschnittliche Zunahme von 3,8 g/kg/die festgestellt. Die nach der Stickstoffbilanz errechnete tägliche Gewichtszunahme betrug 9,7 g/kg.

Da bei den von uns untersuchten chirurgischen Patienten ein ausgeglichener Wasserhaushalt nicht vorausgesetzt werden konnte und zudem die tägliche Gewichtsmessung postoperativ schwierig war, haben wir auf die Gewichtsbestimmung zur Kontrolle des Stickstoff-Stoffwechsels verzichtet.

Einen entscheidenden Einfluß auf den Stoffwechsel und damit auch auf das Körpereiweiß hat die Operation. Im Vordergrund posttraumatischer Stoffwechseländerungen stehen zentrale Steuerungsvorgänge, die über vegetativ-efferentnervale, als auch über hormonelle Einflüsse den Gesamtstoffwechsel beeinflussen (40). Allerdings wird das Muster der Stoffwechselreaktionen merklich durch verschiedene Einflüsse geprägt. Zu diesen gehören der präoperative Ernährungszustand, die Dauer und das Ausmaß der postoperativen Nahrungsrestriktion, die Größe und die Art der Wunden, die Menge des nekrobiotischen Materials und der Verlust an Körperflüssigkeiten, Blut usw. Der Verlust von Körperstickstoff nach Operationen wird als Antwort auf den damit verbunden Streß angesehen. Der Stickstoffverlust verhält sich proportional zu dem Grad des Traumas.

Untersuchungen an Erwachsenen, die ^{14}C-markiertes Leucin infundiert bekamen, ergaben, daß eine Operation hauptsächlich einen Abfall der Proteinsyn-

these, weniger einen verstärkten Proteinabbau bewirkt (67). Umgekehrt verhält es sich nur bei schweren Gewebsverletzungen, Nekrosen oder Verbrennungen.

Mit ^{15}N-markiertem Glycin konnte an operierten Ratten ein Einbau der Aminosäure in postoperativ gebildetes Gewebe nachgewiesen werden (41). Die relative Häufigkeit von ^{15}N des Reststickstoffes der Leber war allerdings größer als in Muskeln und Wunden, in den Wunden jedoch größer als in den Muskeln.
Der Einbau von Glycin in Muskeln und Proteine konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden (92). Der Vergleich bei operierten und nichtoperierten Patienten ergab bei beiden den gleichen Einbau von ^{15}N in Serum- und Muskelproteine. Es zeigte sich, daß die Synthese von Muskelproteinen während der ganzen postoperativen Phase andauert.

Die bei Erwachsenen gemessenen Stickstoffbilanzen nach Operationen waren – trotz der hohen Zufuhr von 2,25 g/Aminosäuren/kg/die – nur bei einem von sechs Patienten positiv (22). Die Untersucher vermuten, daß die meisten der Aminosäuren zu Glucose umgewandelt werden. Sie sehen deshalb keinen Vorzug in teuren Aminosäureninfusionen gegenüber Infusionen von Glucose nach unkomplizierten Operationen. Bei kritischer Betrachtung dieser Studie scheint es jedoch, daß den Patienten zu wenig Kalorien zugeführt wurden und es deshalb zu einer Umwandlung der Aminosäuren zu Kohlenhydraten kam.

Bei der Ermittlung der benötigten Aminosäurenzufuhr und Kalorienmenge für Erwachsene nach Operationen (63) wurde folgendes Ergebnis erzielt: Eine Zufuhr von 300 mg N/kg/die und 40 kcal/kg/die ergab eine Stickstoffretention von ca. 1,9 g/die. Bei der Zufuhr der gleichen Stickstoffmenge, aber von nur 20 bis 40 kcal/kg/die, war die Stickstoffbilanz negativ. Durch die Gabe von 225 bis 229 mg N/kg/die und 40 bis 50 kcal/kg/die wurde eine ausgeglichene Stickstoffbilanz (Null-Bilanz), d. h. ohne Stickstoffretention, erreicht.
In unserer Untersuchung haben wir deshalb zu den Aminosäuren ausreichende Kalorien in Form von Glucose zugeführt.

In Abb. 9 sind die Stickstoffbilanzen der verschiedenen Gruppen einander gegenübergestellt. Vergleichen wir die Kontrollgruppen miteinander (die beiden unteren Diagramme), in denen keine Aminosäuren verwendet wurden, so geht das Ausmaß der Stickstoffbilanz der Säuglinge ab dem dritten postoperativen Tag stärker zurück als dasjenige der Kinder. Es kann vermutet werden, daß während einer Aminosäuren-Deprivation die Kapazität, einen Katabolismus körpereigenen Eiweißes aufrechtzuerhalten, bei Säuglingen eher nachläßt als bei Kindern.

Durch die Zufuhr von Aminosäurenlösungen waren bei den *Säuglingen* die Stickstoffbilanzen an allen postoperativen Tagen positiv. Die Stickstoffbilanzen nach Infusionen der PE-Lösung ergaben am 3. bis 5. Tag (an dem die Kalorienzufuhr gleich war) eine durchschnittliche Retention von 100 mg N/kg/die. Die durchschnittliche Stickstoffretention über alle 5 postoperativen Tage betrug ca. 80 mg/kg/die. Nach der Gabe der BM-Lösung stellten wir eine Stickstoffretention

von ca. 130 mg/kg/die ab dem 3. Tag und eine über alle 5 Tag ermittelte Stickstoffretention von 82 mg fest. Obwohl es anhand der Graphik so erscheint, als ob die BM-Lösung bei den Säuglingen zu einem besseren Ergebnis führt, war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Der Vergleich der Stickstoffbilanzen erlaubt also nicht den Schluß, daß für Säuglinge die BM-Lösung geeigneter sei als die PE-Lösung. Wahrscheinlich ist die Stickstoffbilanz kein geeigneter Parameter, um zwischen zwei ähnlichen Aminosäurenlösungen zu differenzieren. Die geringeren Retentionen in den ersten beiden Tagen dürften die direkte Auswirkung der Operation und der verringerten Glucosezufuhr sein. Insgesamt kann das Ergebnis als gut betrachtet werden.

Die Stickstoffbilanzen der *Kinder* sind, unabhängig davon, welche Aminosäuren sie bekommen haben, am ersten postoperativen Tag negativ. Im Gegensatz zu den Säuglingen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Stickstoffbilanzen nach Infusion von PE- oder BM-Lösung. Dies zeigt sich bei Betrachtung der durchschnittlichen Stickstoffretentionen. Die Kinder, die PE-Lösung bekamen, haben während der 5 Tage ca. 96 mg N/kg/die, ab dem dritten postoperativen Tag sogar 136 mg N/kg/die gespeichert. Hingegen wurden unter der Behandlung mit der BM-Lösung an 5 Tagen durchschnittlich nur ca. 37 mg N/kg/die und ab dem dritten Tag 65 mg N/kg/die retiniert. Daraus jedoch auf einen qualitativen Unterschied zwischen den beiden Aminosäuren zu schließen, scheint uns, aus den schon vorher erwähnten Gründen, kaum möglich.

Vergleichen wir nun Aminosäurenzufuhr und Stickstoffretention bei den von uns untersuchten Kindern mit denjenigen einer Untersuchung an operierten Erwachsenen (87), so kommen wir zu folgendem Ergebnis. Die Erwachsenen erzielten nach Zufuhr von 300 mg N/kg/die und 40 Kcal/kg/die eine positive Stickstoffbilanz mit einer Stickstoffretention von 1,9 g/die.

Diese Retention bedeutet für einen Menschen von ca. 70 kg, daß er umgerechnet ca. 27 mg N/kg/die speichert. Unsere Kinder bekamen 1,0 – 2,0 g Aminosäuren/kg/die entsprechend 167 – 334 mg N/kg/die bei 50 – 100 Kcal/kg/die und retenierten im Durchschnitt, den ersten postoperativen Tag mitgerechnet, in der PE-Gruppe 96 mg N und in der BM-Gruppe 37 mg N/kg/die. Ob dieses bessere Ergebnis nun auf der Tatsache der höheren Kalorienzufuhr beruht oder aber darauf, daß sich der Eiweißstoffwechsel der Kinder deutlich von demjenigen Erwachsener unterscheidet, läßt sich nicht entscheiden.

Die Frage, ob es notwendig ist, auch bei einer nur wenige Tage dauernden parenteralen Ernährung Aminosäuren zuzuführen, kann durch unsere Untersuchung nicht eindeutig beantwortet werden. Bei den Säuglingen, welche keine Aminosäurenzufuhr hatten (controls), lagen nur die Plasmaspiegel von 6 der 16 untersuchten Aminosäuren eindeutig unterhalb des unteren Normbereichs, bei den Kindern nur die von 5 Aminosäuren. Die Abweichung unter den Normbereich sind bei keiner der untersuchten Aminosäuren groß. Deshalb wird an dieser Stelle noch einmal auf die vorher ausführlich geführte Diskussion über die Auswirkung geringer und kurzzeitiger Aminosäuren-Imbalanzen hingewiesen.

Auch zeigten die Plasmaspiegel der meisten Aminosäuren die Tendenz, zum 5. postoperativen Tag auch ohne Aminosäurenzufuhr anzusteigen, und zwar bei den Säuglingen die aller 6 Aminosäuren, deren Spiegel unter dem Normbereich verlaufen, und bei den Kindern 3 der 5 Aminosäuren. Daraus könnte gefolgert werden, daß auch ohne Zufuhr die Säuglinge und Kinder in der Lage sind, ausgeglichene Aminosäurenplasmaspiegel herzustellen. Gleichzeitig muß aber auch bedacht werden, daß dadurch der Organismus in der ohnehin schwierigen postoperativen Phase gezwungen wird, Energie dafür aufzuwenden, um aus den einzelnen Organen Eiweiße abzubauen und zu Aminosäuren aufzuspalten. Da es aber mit Sicherheit ein erwünschtes Ziel ist, positive Stickstoffbilanzen zu erreichen und den Zustand der Katabolie schnellstmöglich zu überwinden, halten wir die Aminosäurenzufuhr auch bei kurzzeitiger totaler parenteraler Ernährung in der postoperativen Phase für sinnvoll.

Bei dem qualitativen Vergleich zwischen den beiden untersuchten Aminosäurenlösungen zeigen sich recht widersprüchliche Ergebnisse. Bei den *Säuglingen* ergaben sich nach der Zufuhr der PE-Lösung Imbalanzen bei den Aminosäuren-Plasmaspiegeln für 4 Aminosäuren, und zwar für Prolin, Glycin, Phenylalanin und Tyrosin. Imbalanzen in den Plasmaspiegeln der gleichen Aminosäuren mit Ausnahme von Tyrosin ergaben sich nach der Zufuhr der BM-Lösung, wobei hier zusätzlich bei Serin- und Threonin Plasmaspiegelimbalanzen auftraten. Betrachten wir nun die Aminosäuren im einzelnen. Für den Threonin-Plasmaspiegel zeigt sich nach der Gabe von BM-Lösung eine Imbalanz, obwohl mit beiden Lösungen ähnliche Mengen zugeführt werden (siehe Abb. 3, Tab. II). Die Phenylalanin-Plasmaspiegel sind nach der Zufuhr beider Aminosäurenlösungen erhöht bei praktisch gleichen Mengen (Abb. 4, Tab. II); sie müßte in beiden Lösungen vermindert werden. Tyrosin wird mit der PE-Lösung nicht zugeführt, deshalb werden erniedrigte Plasmaspiegel gemessen. Bei den geringfügigen Abweichungen erscheint es jedoch nicht sicher, ob dabei von einem qualitativen Unterschied gesprochen werden kann. Hier sei jedoch auf die vorher diskutierte mögliche Essentialität im Frühgeborenenalter hingewiesen. Eine qualitative Verbesserung der BM-Lösung gegenüber der PE-Lösung scheint für die Aminosäuren Serin und Glycin gegeben. Mit der PE-Lösung wird die 3,5fache Menge an Glycin zugeführt wie mit der BM-Lösung und kein Serin; dadurch ergibt sich eine starke Imbalanz in den Glycin-Plasmaspiegeln bei Säuglingen. Es kann bei Säuglingen offensichtlich nicht mit einer adäquaten Umwandlung von Glycin in Serin gerechnet werden. Die Glycin- und Serin-Spiegel (Abb. 5) sind auch nach der Zufuhr von BM-Lösung, die beide Aminosäuren enthält, erhöht, jedoch weniger ausgeprägt als nach Zufuhr der PE-Lösung. Wir meinen jedoch, daß beide Aminosäuren in der PE-Lösung noch vermindert werden sollten. Glutaminsäure ist in beiden Aminosäurenlösungen nicht enthalten. Die gemessenen Plasmaspiegel der Säuglinge steigen nach Infusion von BM-Lösung in die obere Hälfte des Normbereichs, während sie nach der Infusion von PE-Lösung an der unteren Normgrenze liegen. Dies könnte interpretiert werden als eine günstigere Zu-

sammensetzung der einzelnen Aminosäuren in der BM-Lösung, welche den Säuglingen eine ausreichende Eigensynthese der Glutaminsäure ermöglicht. Eine meßbare Verbesserung der BM-Lösung gegenüber der PE-Lösung für Säuglinge zeigt sich bei den Aminosäuren Glycin, Serin, Tyrosin und Glutaminsäure.
Bei den *Kindern* kommt es nur an den 4. und 5. postoperativen Tagen nach Gabe der PE-Lösung zu geringfügigen Erhöhungen in den Methionin-, Phenylalanin-, Alanin-, Prolin- und Arginin-Plasmaspiegeln über die obere Normgrenze hinaus. Durch die Gabe der BM-Lösung werden lediglich am 5. postoperativen Tag Erhöhungen bei Prolin und Threonin beobachtet. Dabei kann nur die Erhöhung der Prolinkonzentration im Plasma als ausgeprägt betrachtet werden. Für die Kinder konnte also kein entscheidender Unterschied in den Aminosäurenplasmaspiegeln zwischen beiden Aminosäuren ermittelt werden.
Es wurde auch überlegt, ob die Erhöhung einzelner Aminosäurenplasmaspiegel nicht durch eine gesamte Herabsetzung der zugeführten Aminosäurenmenge zu vermeiden seien. Für die Säuglinge könnten sich bei einer Verminderung der BM-Lösung/kg/die zu niedrige Plasmaspiegel der Aminosäuren Tyrosin und Ornithin ergeben. Würde die Zufuhr an PE-Lösung/kg/die gesenkt, so wären zu niedrige Plasmaspiegel der Aminosäuren Tyrosin, Serin, Glutaminsäure und Ornithin zu erwarten, außerdem für Threonin am ersten bis dritten postoperativen Tag. Bei den Kindern sind bei reduzierter Aminosäurezufuhr bei der BM-Lösung niedrige Plasmaspiegel der Aminosäuren Glycin und Ornithin zu erwarten und bei der PE-Lösung von Tyrosin und Serin. Eine niedrigere Zufuhr dieser beiden Aminosäurelösungen unter die von uns gewählten Mengen führt nicht zur Vermeidung von Imbalanzen und ist somit nicht anzustreben.

5. 3 Blutglucosewerte, Glucoseeinfuhr und Glucoseausscheidung im Urin

Bei der Interpretation der Blutglucosespiegel der von uns untersuchten Patienten müssen hauptsächlich zwei entscheidende Einflüsse berücksichtigt werden; zum einen die Glucosezufuhr, zum anderen die Wirkung der vorhergegangenen Operation. Von verschiedenen Untersuchern (1, 14, 31, 71, 83, 90 und 97) wurde der hyperglykämische Stoffwechsel nach Operationen untersucht. Studien der Stoffwechselveränderungen bei Erwachsenen nach Operationen (90) zeigten Hyperglykämien nach Narkose und Operationen, die besonders ausgeprägt nach intraabdominellen Eingriffen waren. Ca. 60 Minuten nach Operationsbeginn fing die Blutglucose signifikant zu steigen an. Dies zeigt, daß neben der Schwere des operativen Eingriffs die Dauer der Operation für das Ausmaß der Hyperglykämie entscheidend ist. In erster Linie ist wohl der Operationsstreß die auslösende Ursache. Die Hyperglykämie kann bedingt sein durch eine vermehrte Glucoseabgabe aus der Leber infolge einer katecholamininduzierten Glykogenolyse oder einer gesteigerten Glukoneogenese aus Milchsäure und Amino-

säuren. Die Hyperglykämie kann jedoch ebenso Ausdruck einer gestörten peripheren Glucoseutilisation sein. Insulinantagonisten beeinträchtigen die Glucoseverwertung in den peripheren Geweben, z. B. sind dies die freien Fettsäuren. Eine gestörte Glucoseutilisation kann außerdem Folge einer gestörten Insulinfreisetzung aus dem Pankreas und damit eines Insulinmangels sein. Die glucosestimulierte Insulinfreisetzung war intraoperativ gehemmt. In den ersten Stunden postoperativ war die Insulinsekretion noch verzögert, während am 2. bis 4. postoperativen Tag eine überhöhte Insulinfreisetzung nachweisbar war. Dieser Effekt tritt nicht nach chirurgischen Eingriffen an der Peripherie ein. Unter den Bedingungen des Operationsstresses zeigten sich auch bei Neugeborenen (71) ein Absinken des erhöhten Blutglucosespiegels am 2. und 3. postoperativen Tag und eine Normalisierung am 5. Tag. Dieser als „Verletzungs-Diabetes" bezeichnete Vorgang ist zu verstehen als eine Glucoseverwertungsstörung durch einen absoluten oder relativen Insulinmangel in der Erholungsphase nach der Operation. Die veränderte Ausschüttung und die herabgesetzte Aktivität des Insulins kann z. B. von dem erhöhten Adrenalinspiegel kommen. Untersuchungen über den Plasmaglucagonspiegel bei Erwachsenen (83) vor, während und nach Operationen zeigten schon während des Eingriffes einen Anstieg des Plasmaglucagonspiegels. Die Plasmainsulinkonzentration sank in Gegenwart der steigenden Blutglucose während der Operation. Jedoch stiegen beide – der Plasmainsulin- und der Blutglucosespiegel – in der Zeit nach der Operation. Das Ausmaß und die Dauer des Eingriffes bestimmen den Grad der Glucagonreaktion. Am 5. bis 7. postoperativen Tag sinkt die Glucagonkonzentration unter den Basisspiegel, während das Plasmainsulin und die Blutglucose weiterhin erhöht sind. Der verminderte Glucoseumsatz während der Narkose normalisiert sich zumeist ab dem 5. postoperativen Tag; andernfalls wird eine exogene Insulingabe empfohlen (29). Dabei ist Vorsicht geboten, da die hyperglykämische Phase nach der Operation von einer Hypoglykämie abgelöst werden kann, besonders bei schwachen Kindern. Ein längerer Hungerzustand vor der Operation erhöht die Gefahr der Hypoglykämie (97).

Um sowohl hyper- als auch hypoglykämischen Zuständen bei unseren Patienten vorzubeugen, haben wir die Glucose wie beschrieben, in ansteigender Menge zugeführt. Am ersten postoperativen Tag wird im Mittel eine Glucosezufuhr von 8 g/kg Körpergewicht gegeben. Für Neugeborene (12) wird als Minimalwert eine Kohlenhydratzufuhr von 6 – 10 g/kg/die angenommen. Als Normalbedarf wird eine Menge von 27 g Kohlenhydrate/kg/die angesehen. Wir infundierten ab dem 3. postoperativen Tag unseren Patienten ca. 25 g Glucose/kg/die. Durch diese Art der Zufuhr gelang es, die Medianwerte der Blutglucosespiegel in einem Bereich zwischen 100 – 160 mg % zu halten (Abb. 10) mit dem charakteristischen Abfall am ersten postoperativen Tag. Es konnte keine Korrelation zwischen Glucosezufuhr und der Glucoseausscheidung im Urin und den Blutglucosespiegeln und der Glucoseausscheidung im Urin gefunden werden. Da jedoch verschiedene Faktoren, wie z. B. der präoperative Zustand, Art und Dauer der

Operation, das Alter und das Gewicht einen Einfluß auf den Glucosestoffwechsel haben, weichen die Einzelwerte zum Teil erheblich von den Medianwerten ab. In Abb. 11 sind der Blutglucosespiegel, die Glucosezufuhr und die Glucoseausscheidung im Urin des Patienten A. G. dargestellt. Es läßt sich keine Art von Korrelation zwischen den drei Parametern herstellen. Dagegen zeigt sich beim Patienten Sch. A. (Abb. 12) ein Zusammenhang zwischen erhöhten Blutglucosewerten und gleichzeitiger oder anschließender Glucosurie.

6. Zusammenfassung

Es wurde eine vergleichende Untersuchung über Plasmaaminosäurenspiegel, Blutglucosekonzentrationen und Stickstoffbilanzen während der Infusionstherapie mit zwei verschiedenen Aminosäurenlösungen und hypertonen Glucoselösungen bei 36 Neugeborenen, Säuglingen und Kindern durchgeführt. Bei den Aminosäurenlösungen handelte es sich um eine muttermilchadaptierte Lösung und zum anderen um eine Kartoffel-Ei-adaptierte Aminosäurenlösung. Wir untersuchten besonders die Frage, mit welcher der Lösungen sich bei Säuglingen und Kindern ausgeglichene Aminosäurenplasmaspiegel erreichen lassen.
Nach Zufuhr einer der beiden Aminosäurenlösungen, die ungefähr gleiche Methioningehalte aufwiesen, verliefen die Plasmaspiegel im oberen Normbereich oder knapp darüber. Dies ist wichtig wegen einer metabolischen Empfindlichkeit von Säuglingen gegen Methionin-Imbalanzen. Der Gehalt an Lysin schien in beiden Lösungen den Bedarf zu decken, da ausgeglichene Plasmaspiegel erreicht wurden. Das gleiche gilt für Valin, Isoleucin und Leucin. Obwohl mit der BM-Lösung nur ca. 13 % mehr Threonin infundiert wurden als mit der PE-Lösung, waren die Plasmaspiegel der Säuglinge signifikant höher nach Infusion der BM-Aminosäurenmischung. Bei den Kindern war der Unterschied geringer. Die PE-Lösung enthält kein Tyrosin, dafür aber 5,1 g Phenylalanin/l. Dies bewirkte bei den Säuglingen zu niedrige Tyrosin-Plasmaspiegel und zu hohe Phenylalanin-Plasmaspiegel. Die Zufuhr der BM-Lösung, welche 5,49 g Tyrosin/l und 4,57 g Phenylalanin/l enthält, brachte eine Verbesserung, obwohl auch dabei die Phenylalanin-Plasmaspiegel der Säuglinge geringfügig oberhalb des Normbereiches liegen.
Für Kinder ergab sich kein entscheidender Unterschied zwischen der Zufuhr der beiden Aminosäurenlösungen. Nach Zufuhr der PE-Lösung (sie enthält 14,0 g Glycin/l und kein Serin) kam es zu ansteigenden Plasma-Glycinspiegeln, die bei den Säuglingen zu einer Imbalanz führten. Die Serin-Plasmaspiegel blieben trotz fehlender Zufuhr bei beiden Patientengruppen im unteren Normbereich. Auch mit der BM-Lösung, die beide Aminosäuren enthält, war die Zufuhr zu hoch, da die Plasmaspiegel von Glycin und Serin an drei Tagen deutlich oberhalb des Normbereiches lagen. Obwohl der Gehalt an Alanin in der PE-Lösung über doppelt so hoch ist wie in der BM-Lösung, haben wir die Plasmaalaninspiegel sowohl bei den Säuglingen als auch bei den Kindern im Normbereich gefunden.
Durch Prolin, das in beiden Lösungen ungefähr in gleicher Menge zugeführt wurde, kam es bei den Säuglingen zu zeitweiligen Imbalanzen. Auch für die Kinder scheint die Prolinmenge nach einer dreitägigen Infusion bei beiden Aminosäurenlösungen zu hoch zu werden. Glutaminsäure haben wir mit keiner der beiden Aminosäurenmischungen zugeführt; trotzdem lagen die gemessenen Plasmaglutaminsäurespiegel weitgehend im Normbereich, unabhängig davon, ob Aminosäuren infundiert wurden oder nicht. Als Ursache könnte die ausrei-

chende Deckung des Kalorienbedarfs durch Glucose möglich sein. Die Plasmaspiegel der Säuglinge zeigten einen signifikant höheren Verlauf.
Die Plasmaspiegel der Aminosäuren Histidin und Arginin wurden bei den Säuglingen und Kindern von beiden Aminosäurenmischungen im Normbereich gehalten. Obwohl Ornithin weder mit der PE-Lösung noch mit der BM-Lösung zugeführt wurde, waren die Plasmaornithinspiegel der Säuglinge, die Aminosäuren erhielten, zumeist im unteren Normbereich. Die Plasmaornithinspiegel der Kinder jedoch, die die BM-Lösung erhielten, waren deutlich erniedrigt. Dies dürfte durch den im Vergleich mit der PE-Lösung niedrigeren Arginingehalt der BM-Lösung bedingt sein.
Wir untersuchten, ob sich die Hypothese, daß die muttermilchadaptierte BM-Lösung für Säuglinge besser sei, verifizieren läßt. Eine meßbare Verbesserung der BM-Lösung gegenüber der PE-Lösung für Säuglinge zeigte sich bei den Aminosäuren Glycin, Serin, Tyrosin und Glutaminsäure.
Weiter wurden die postoperativen Verläufe der Stickstoff-Bilanzen untersucht. Ohne Aminosäurenzufuhr ging das Ausmaß der renalen Stickstoffausscheidung der Säuglinge ab dem dritten postoperativen Tag stärker zurück als dasjenige der Kinder. Es wird vermutet, daß Kinder länger einen Katabolismus körpereigenen Eiweißes aufrechterhalten können als Säuglinge. Durch die Zufuhr von Aminosäuren waren bei den Säuglingen die Stickstoffbilanzen an allen postoperativen Tagen positiv. Nach Infusion der PE-Lösung wurde eine durchschnittliche Stickstoffretention von ca. 80 mg N/kg/die erreicht und nach der BM-Lösung von ca. 82 mg/kg/die. Durch die PE-Lösung wurde eine durchschnittliche Retention von ca. 96 mg N/kg/die, durch die BM-Lösung nur von ca. 37 mg N/kg/die erreicht. Daraus kann jedoch nicht auf einen qualitativen Unterschied zwischen den beiden Aminosäuren geschlossen werden.
Die Auswirkung reiner Glucoseinfusionen auf die Aminosäurenplasmaspiegel ergab, daß Kinder die Homöostase der essentiellen Aminosäuren im Plasma besser aufrechterhalten können als die Säuglinge, denn nur die Meßwerte von Isoleucin lagen unter der Normgrenze. Bei den ausschließlich mit Glucose ernährten Säuglingen dagegen lagen die Plasmaspiegel von Valin, Isoleucin, Leucin, Threonin und Tyrosin unterhalb des Normbereiches. Bei den nichtessentiellen Aminosäuren sanken bei den Säuglingen nur diejenigen von Ornithin deutlich unter den Normbereich. Bei den Kindern dagegen waren die Spiegel von Glycin, Serin, Prolin und Ornithin zu niedrig. Ohne Berücksichtigung der Normbereiche jedoch stellt man eine gleiche Verwertung der unspezifischen Stickstofflieferanten bei Kindern und Säuglingen fest.
Durch die Glucosezufuhr in ansteigenden Mengen in der postoperativen Phase ist es uns gelungen, sowohl hyper- als auch hypoglykämischen Zuständen bei unseren Patienten weitgehend vorzubeugen. Die Medianwerte der Blutglucosespiegel lagen zwischen 100 und 160 mg %. Zwischen den drei Parametern Glucoseblutspiegel, Glucosezufuhr und renaler Glucoseausscheidung konnte keine eindeutige Korrelation gefunden werden.

Tabelle IV
Anhang Kasuistik

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
1	2 Mo.	3,6	Gallengansatresie Biliverdinikterus	Hepatico-Jejunostomie Cholezystektomie	8 Tage Infusionstherapie. Ab 5. Tag orale Nahrung. Einen Tag beatmet. Am 22. Tag entlassen. Primäre Wundheilung.
2	4 Mo.	3,8	Ileus Z. n. Resektion des Quercolons und Anlegen eines Anus praeternaturalis	Rückverlagerung des Anus praeternaturalis und Anastomose zwischen terminalem Ileus und Colon des.	11 Tage Infusionstherapie. Ab 6. Tag Beginn mit oraler Nahrung. 4 Frischbluttransfusionen je 50-70 ml. Am 12. postop. Tag einmalig tonisch klonischer Krampfanfall. Entlassen am 26. Tag.
3	2 Mo.	3,9	Gallengangsatresie	Porto-Jejunostomie	7 Tage Infusionstherapie. Ab 6 Tag orale Nahrung. Am 27. Tag entlassen. Anastomose hat nicht funktioniert, 2. OP (erneute Porto-Jejunostomie). Cholostase war postoperativ nicht geringer.
4	2 Mo.	3,6	Extrahepatische Gallengangsatresie, Hypoplasie der intrahepatischen Gallengänge	Hepato-Jejunostomie	7 Tage Infusionstherapie. Ab 6. Tag orale Nahrung. Am 26. postop. Tag entlassen. Komplikationslose Heilung. Relaparotomie kommt bei den gegebenen Verhältnissen nicht mehr in Frage. Infauste Prognose.

Tabelle V

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
5	3 Wo.	2,8	Fruchtwasseraspiration, lokale Lebernekrose	Partielle Resektion des linken Leberlappens	32 Tage Infusionstherapie. Ab 6. Tag orale Nahrung. Am 16. Tag Bridenileus. Bis zum 32. Tag beatmet. Exitus.
6	6 Mo.	6,4	Megacolon congenitum	Resektion des Megacolons	Postoperative kurzdauernde Fieberschübe. 11 Tage Infusionstherapie. Ab 9. Tag orale Nahrung. Am 27. postoperativen Tag entlassen.
7	5 Mo.	9,5	Gastroschisis, Z. n. Bauchwandplastik	Bauchwandplastik	12 Tage Infusionstherapie. Ab 9. Tag orale Nahrung. Herzstillstand am 1. postop. Tag. Beatmet bis 11. Tag.
8	1 Tg.	2,9	Oesophagusatresie	Oesophagusatresie	Notoperation. 17 Tage Infusionstherapie, ab 6. Tag Ernährung über Gastrostomie. Beatmet bis 11. postoperativen Tag. Entlassen am 18. Tag.
9	11 J.	34,2	metastasierender Ovarialtumor	Radikale Extirpation des Tumors und einer Metastase	Seit 1/4 Jahr Gewichtsabnahme, mageres, krankwirkendes Mädchen. 5 Tage Infusionstherapie, danach orale Nahrung. Ab 7. postop. Tag Bestrahlungen. Am 24. Tag entlassen.

Tabelle VI

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
10	4 J.	13,5	Oesophagusvarizen	Mesenterio-cavale Anastomose und Milzextirpation mit Gastrostomie	7 Tage Infusionstherapie, ab dem 6. Tag Ernährung über Gastrostomie, am 22. postop. Tag entlassen.
11	2,5 J.	10,8	Volvolus bei Malrotationssyndrom	Rückdrehung des mittleren Dünndarmkonvolutes und Appendektomie	Rezidivierendes Erbrechen präop., 5 Tage Infusionstherapie, am 6. Tag orale Nahrung, komplikationsloser postop. Verlauf, am 13. Tag entlassen.
12	3 J.	14,1	Megacolon congenitum Z. n. Verlegung einer Dünndarmfistel bei Verdacht auf chron. Ileus mit Anus praeternat.	Rückverlegung eines Anus praeternaturalis	20 Tage Infusionstherapie, ab 7. Tag orale Nahrung.
13	1 Tg.	3,7	Oesophagusatresie mit oesophago-trachealer Fistel	Anastomosierung des Oesophagus, Fistelverschluß, Gastrostomie	Notoperation. 9 Tage Infusionstherapie, ab dem 5. Tag orale Nahrung. Beatmet am 1. postop. Tag. 2 x Frischblut, am 25. Tag entlassen.
14	8 Mo.	7,6	Gastroschisis, bei der der gesamte Darm und ein Teil der Leber außerhalb des Abdomens lag. Z. n. primärem Verschluß der Bauchdecke	Bauchwandplastik	Infusionstherapie 6 Tage lang, ab 4. Tag orale Nahrung, am 51. postop. Tag entlassen.

Tabelle VII

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
15	10 Mo.	8,4	Megacolon congenitum, Anus praeternaturalis	Rückverlagerung des Anus praeternaturalis und Resektion mit Anastomose	Infusionstherapie 21 Tage, orale Nahrung ab 8. Tag, postop. Wundinfektion am 6. Tag, am 9. Tag Relaparotomie wegen Bridenileus. 6 Tage später Wundinfektion u. Spaltung der Wunde, am 31. Tag nach 1. Operation entlassen.
16	8 Mo.	9,6	Megacolon congenitum, Z. n. Anlage eines Anus praeternaturalis	Rückverlagerung des Anus praeternaturalis, Anastomose und Appendektomie	10 Tage Infusionstherapie, orale Nahrung ab 8. postop. Tag, am 3. postop. Tag Entwicklung einer Sepsis, entlassen am 54. Tag.
17	7 Mo.	7,4	Megacolon congenitum, Z. n. Anus praeternaturalis	Rückverlagerung des Anus praeternaturalis, Hemicolektomie, Anastomosierung von Rectum u. Colon	Infusionstherapie 7 Tage lang, ab 18. postop. Tag orale Nahrung. Am 9. Tag kleiner Bauchdeckenabzeß, Antibiotikagaben, entlassen am 30. Tag.
18	2 Tg.	3,0	Verdacht auf Oesophagusatresie mit Fistel, Ileus	Adhäsiolyse	Infusionstherapie 30 Tage, ab 10. postop. Tag orale Nahrung.
19	7 Mo.	7,3	Gastroschisis mit Vorfall der Leber u. großen Teilen des Magen-Darmtraktes. Z. n. Bauchwandplastik. Ileus	Adhäsiolyse	Notoperation. Präoperativ starkes Erbrechen, am 11. Tag Ileostoma, am 37. Tag Anus praeternaturalis, Rückverlagerung, Infusionstherapie, bis 49. Tag, ab 19. Tag orale Nahrung, am 122. Tag entlassen.

Tabelle VIII

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
20	3 Mo.	3,3	Megacolon congenitum	Resektion des Megacolons	14 Tage Infusionstherapie. Ab 9. Tag orale Nahrung, guter postop. Verlauf, am 30. postop. Tag entlassen.
21	16 J.	48,0	Z. n. Megacolon congenitum, Rectosigmoidektomie n. Rehbein-State.	Anastomosenschrumpfung u. Analsphincterachalasie, Appendektomie	Infusionstherapie 6 Tage lang, ab 3. Tag orale Nahrung. Anhaltend unklare Temperaturerhöhung ab 10. postop. Tag, entlassen am 38. Tag.
22	5 J.	15,2	Idiopath. Megacolon bei Analstenose. Z.n. Analatresie, Z. n. Appendektomie	H. v. Mikulicz Operation der Analstenose, Colon-Teilresektion und Anastomose	Infusionstherapie 31 Tage nach Op. der Analstenose, ab 6. Tag orale Nahrung. Die postop. Phase war kompliziert (Darmträgheit, Candidasepsis). Entlassen am 44. Tag.
23	4 J.	16,0	Portale Hypertension, Oesophagusvarizen, mehrfache Darmblutungen, Verdacht auf Vitium cordis	Milzextirpation, Anlegen eines lienorenalen Shunts	Infusionstherapie 9 Tage, ab 7. Tag orale Nahrung, ab 16. Tag erneut Infusionen. Postop. Fieberschübe ohne Erregernachweis (V. a. geringe bronchopneumonische Infiltration. In der 2.-3. postop. Woche Subileussymptomatik. Erneute Laparatomie zur Lösung von Adhäsionen u. eine Mesenterialraffung. Danach komplikationsloser Verlauf. Entlassung am 54. Tag.

Tabelle IX

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
24	2 J.	9,0	V.A. Megacolon mit ultrakurzem Segment, Z. n. Ileus-Operation	Laparotomie	Infusionstherapie 10 Tage, 6. Tag orale Nahrung
25	5 Mo.	8,5	Z. n. Menigomyelocele am lumbosacralen Übergang, Hydrocephalus, Zwerchfellhochstand	Zwerchfellraffung	Präoperative Bronchopneumonie. Am 4. postop. Tag nur fingerbreiter Pneu rechts, 7 Tage Infusionstherapie, Beginn oraler Nahrung 6. Tag, am 14. Tag entlassen.
26	13 Mo.	7,6	Neuroblastom im linken Oberbauch, Stadium I weitgehend differenziert	Exstirpation des Tumors	Präoperativer Gewichtsverlust u. rezidivierende Infekte. Am 7. Tag Obstruktionsileus. 14 Tage Infusionstherapie, ab 10. Tag orale Nahrung, am 20. Tag entlassen, einen Tag beatmet.
27	7 Tg.	3,1	Oesophagusatresie mit unterer u. oberer Trachealfistel	Fistelverschluß	Atemnotsyndrom, Aspiration präop., 20 Tage Infusionstherapie, ab 14. Tag Beginn der oralen Ernährung.
28	10 Mo.	8,0	Bridenileus am 28. Tag nach Rückverlagerung des Anus praeternaturalis	Bridenlösung u. Mesenterialraffung	Notoperation. Komplikationsloser Heilverlauf. 7 Tage Infusionstherapie. Am 6. Tag Beginn oraler Nahrung. Am 1. postop. Tag beatmet, am 14. Tag entlassen.

Tabelle X

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
29	16 Mo.	8,3	Gastrooesophagaler Reflux bei Cardiainsuffizienz	Retro-oesophagale Hiatusplastik	Präoperativ Gewichtsstillstand nach starkem Erbrechen. 8 Tage Infusionstherapie, am 6. Tag Beginn oraler Nahrung, am 1. postop. Tag beatmet. Am 14. Tag entlassen.
30	6 Mo.	6,3	Z. n. zweimaligem Oesophago-Tracheal-Fistelverschluß u. Anlegen einer Witzelfistel, Peritonitis, Bridenileus	Adhäsiolyse, Mesenterialraffung	23 Tage Infusionstherapie, ab 10. Tag orale Nahrung, 10 Tage lang beatmet, Oesophagusbougierungen, am 90. postop. Tag entlassen.
31	4 Mo.	6,2	Invagination	Dünndarmresektion	14 Tage Infusionstherapie, ab 8. postop. Tag Beginn mit oraler Ernährung.
32	2,5 Mo.	2,7	Anus praeternaturalis nach Dünndarmperforation	Anus-praeternaturalis-Rückverlagerung	7 Tage Infusionstherapie, ab 6. postop. Tag orale Ernährung. Komplikationsloser postop. Verlauf.
33	3 J.	13,2	Morbus Hirschsprung, Z. n. Durchzugsoperation n. Soave, Z. n. Ileotransversostomie u. Nabelung	Rectoileostomie wegen innerer Verwachsungen u. sehr kurzem Rektumstumpf, sehr schwierig	Postoperative Bronchitis u. Subileuserscheinungen. Stuhlfistel, die spontan ausheilte. Häufig sehr dünne Stuhlentleerungen. Bougierungen. 24 Tage Infusionstherapie. Ab 10. Tag orale Nahrung, am 54. Tag entlassen.

Tabelle XI

Pat.	Alter	Körpergew. (kg)	Diagnose	Operation	Verlauf
34	4,5 J.	24,0	Idiopathisches Megacolon mit massiv dilatiertem Colon sigmoideum	Linksseitige Hemicolektomie	Postoperativer Verlauf ohne Besonderheit, primäre Wundheilung. 6 Tage Infusionstherapie, ab 7. postop. Tag orale Ernährung.
35	4 J.	17,0	Oesophagusvarizen, Hepatosplenomegalie	Mesenterio-cavale Anastomose	24 Tage Infusionstherapie. Ab 6.Tag orale Nahrung, 5 postop. Tage beatmet, dann Sauerstoffzelt. Am 39. Tag entlassen.
36	4,5 J.	16,5	Pfortaderthrombose nach Austauschtransfusion, Oesophagusvarizen	Thrombektomie	8 Tage Infusionstherapie. Orale Nahrung ab 6. Tag, 2 postop. Tage beatmet. Am 21. Tag entlassen.

Literatur

1. T. AKAMATSU, M. OHBA, N. NARAHARA, S. KODAIRA, M. MARUTA, T. MIMURA, M. UEKUSA: Effect of abdominal surgery on glucose tolerance, plasma levels of insulin and glycogenic amino acids. Keio J. Med. **19,** 103–114 (1970)
2. J. B. ALLISON in H. N. MUNRO and J. B. ALLISON: Mamalian protein metabolism, **Vol II,** Academic Press New York, London 1964
3. D. T. ALVEAR, L. A. SOMERS: Parenteral nutrition in seriously ill neonates. Search for the ideal mixture. The American Journal of Surgery **127,** 696 (1974)
4. E. J. BENNETT, M. H. DAUGHETY, M. T. JENKINS: Fluid requirement of neonatal anaestesia and operation. Anesthesiology **32,** 343 (1970)
5. FRIIS-HANSEN: Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data corelated to differential anatomical growth. Pediatrics **47,** 264–274 (1971)
6. H. K. BERRY: Plasma amino acids. Chapter 3 Abstract of Biochem. **4,** 79–121 (1970)
7. J. CH. BODE, O. ZELDER, H. J. RUMPELT, U. WITTKAMP: Depletion of liver adenosine phosphat and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. Euro. J. Clin. Invest. **3,** 436–441 (1973)
8. H. C. BORRERSEN, A. G. CORAN, O. KNUTRUD: A balanced parenteral feeding program bases on synthetic-L-amino acid solution and a commercal fat emulsion. Annales of Surgery **172,** 291–301 (1970)
9 G. C. BORRESEN, A. G. CORAN, O. KNUTRUD: Metabolic results of parenteral feeding in neonatal surgery. Annales of Surgery **172,** 291 (1972)
10. H. C. BORRESEN, O. KNUTRUD: Intravenous feeding in pediatric surgery by peripheral veins. Infusionstherapie Sonderheft **2,** 28–32 (1973)
11. H. C. BORRESEN, O. KNUTRUD, S. VAAGE: Intravenous feeding in pediatric surgery. Progress in Pediatric Surgery 49–69 (1975)
12. H. J. BREMER und W. NEUMANN: Phenylalanin-Toleranz bei Frühgeborenen, reifen Neugeborenen, Säuglingen und Erwachsenen. Klinische Wochenschrift, 44. Jahrgang Heft **18,** 1076–1081 (1966)
13. H. J. BREMER, H. PRZYREMBEL: Transitorische Störungen des Aminosäuren-Stoffwechsels. Mschr. Kinderheilkunde **121,** 207–209 (1973)
14. H. J. BREMER, F. DASCHNER, F. HÖPNER, K. RIEGEL, J. SCHAUB: Parenterale Ernährung bei Neugeborenen. Kinderheilkunde **123,** 161–171 (1975)

14a. J. BRODEHL: Physiologische und pathologische Aminoacidurien. Monatsschrift Kinderheilkunde **121,** 190–200 (1973)

15. BUDDECKE: Lehrbuch der Biochemie. V. Aminosäuren Springer Verlag Berlin, 47–92 (1970)
16. U. BÜRGER, H. WOLF, S. MEISSNER: Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen. II. Bestimmung der Eliminationshalbwertzeit, Eliminationskonstanten, Transfer und Clearance der Aminosäuren nach Kurzinfusion eines Gemisches aus L-Aminosäuren. Z. Kinderheilk. **11,** 1–13 (1975)
17. U. BÜRGER, H. WOLF: Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen. III. Zusammenstellung einer Aminosäurenlösung nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten. Europ. J. Pediat. **12,** 1–7 (1976)
18. U. BÜRGER, H. WOLF: Untersuchung über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypothrophen Neugeborenen. IV. Blutspiegelkontrollen während der Infusion einer nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten zusammengesetzten Aminosäurenlösung. Europ. J. Pediat. **12,** 1–8 (1976)
19. W. BURMEISTER: Die ausschließlich parenterale Ernährung bei Frühgeborenen und jungen Säuglingen. Klin. Pädiat. **186,** 22–28 (1974)
20. V. CABAC, R. NAJDANVIC: Effect of undernutrition in early life on physical and mental development. Arch. Dis. Childh. **40,** 532–534 (1965)
21. W. J. CHEN, E. OHASHI, M. KASAI: Amino acid metabolism in parenteral nutrition: With special reference to the calorie: Nitrogen ratio and the blood urea nitrogen level. Netabolism **23.** 1117–1123 (1974)
22. R. P. CRAIG, H. A. DAVIDSON, D. TWEEDLE, I. D. A. JOHNSTON: Intravenous glucose, amino acids, and fat in the postoperative period. The Lancet, July **2,** 8–11 (1977)
23. J. DOBBING, J. L. SMART: Early undernutrition, brain development and behaviour. In: S. B. Barnett: Etiology and development clinics, in development. Medicine, **No. 47,** London: Heinemann Medical Books 1973
24. J. DOBBING, J. SANDS: Vulnerability of developing brain. IV. The effect of nutritional growth retarding on the timing of the brain growth-spurt. Biol. Neonate **19,** 363–378 (1971)
25. J. DOBBING: The later development of the brain and its vulnerability. Scientific foundations of pediatrics 61974) Heinemann: Medical Books 565–577
26. J. DOBBING: Undernutrition and the developing brain. Amer. J. Dis. Child Vol. **120,** 411–415 (1970)
27. D. DOLIF, P. JÜRGENS: Utilisation von Aminosäuren bei parenteraler Ernährung. Symposium Nuremberg 160–174 (1970)
28. D. DOLIF, P. JÜRGENS: Untersuchungen über den Stickstoffhaushalt bei parenteraler Ernährung. Z. f. Ernährungswiss. Supp **10,** 24–56 (1971)
29. S. J. DUDRICK, D. W. WILMORE, J. E. RHOADS: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. Surgery **64,** 134–142 (1968)
30. C. WREN, zitiert von: J. DUDRICK: New horizons for intravenous feeding. Jama **215,** 939–949 (1971)
31. S. J. DUDRICK, B. V. MACFADYEN, C T. VAN BUREN, R. L. RUBERG, A. T. MAYNARD: Parenteral hyperalimentation: Metabolic problems and

solutions. Ann. Surgery **176,** 259–264 (1972)
32. R. ELMAN: Intravenous injection of amino acids in regeneration of serum protein following severe experimental hemorhage. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **36,** 867–870 (1937)
33. R. ELMAN, D. O. WEINER: Intravenous Alimentation Jama **112,** 796–802 (1939)
34. R. ELMAN: Parenteral replacement of protein with the amino acid of hydrolyzed casein. Ann. Surg. **112,** 594–602 (1940)
35. R. M. FILLER, A. G. CORAN: Total parenteral nutrition in infants and children. Central and peripheral approaches. Surgical Clin. of North Americ. **56,** 395–412 (1976)
36. C. R. FLEMING, D. B. MCGILL, H. N. HOFFMANN, R. A. NELSON: Total parenteral nutrition. Mayo Clin. Proc. **Vol. 51,** 187–199 (1976)
37. F. K. FRIEDERISZICH: Die Nierenphysiologie im Kindesalter. „Entwicklungsphysiologie des Kindes". Hrsg. v. H. Wiesener Verlag Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1964)
38. N. FRIEDMAN: The Friedman two-way analysis of variance by ranks. In: L. Sachs Angewandte Statistik „Statistische Methoden und ihre Anwendung" Springer, Berlin, 166–173 (1978)
39. D. A. GOLDMANN, W. T. MARTIN, J. W. WORTHINGTON: Growth of bacteria and fungi in total parenteral nutrition solution. Am. J. Surg. **126,** 314–318 (1973)
40. W. HARTIG: Der postoperative Eiweißstoffwechsel. I. Der postoperative Eiweißabbau – Klinische Untersuchungen. Z. Exper. Chirurgie **2,** 102–113 (1969)
41. W. HARTIG, K. WETZEL, O. GEBHARDT, H.-D. CZARNETZKI, G. HÜBNER: Der postoperative Eiweißstoffwechsel. 2. Mitteilung: Die Änderung des Eiweißstoffwechsels durch die Operation sowie die Verwertung postoperativ zugeführten Stickstoffs (Untersuchungen an Ratten mit markiertem Stickstoff). Z. Exper. Chirurgie **3,** 56–72 (1970)
42. A. E. HARPER: Amino acid toxicities and imbalances. In: J. B. Allison Mammalian protein metabolism. **Vol. II,** Chapter 13 Academic Press, New York, London 1970
43. W. C. HEIRD, J. F. NICHOLSON, J. M. DRISCOLL: Hyperammonemia resulting from intravenous alimentation using a mixture of synthetic L-amino acids: A preliminary report. The Journal of Pediatrics **81,** No. 1, 162–165 (1972)
44. W. C. HEIRD, R. W. TINTERS: Total parenteral nutrition. J. of Pediatrics **86,** 2–16 (1975)
45. F. W. HELFRICK, N. M. ABELSON: Intravenous feeding of a complete diet in a child: report of a case. J. Pediatrics **25,** 400–403 (1944)
46. V. HENRIQUES, A. C. Andersen: zitiert von J. O. Greenstein, M. Winitz Chemistry of the amino acids Vol. I New York, J. Wiley and Sons 332–340 (1961)
47. H.-N. HERDEN: Infusionstherapie in der Kinderchirurgie. Praktische Anästhesie, Wiederbelebung und Intensivtherapie Heft **5,** 267–274 (1971)
48. M. E. HERZIG, H. G. BIRCH, ST. A. RICHARDSON, J. TIZARD: Interllectual levels of school children severly malnourished during the first two years of life. Pediatrics Vol. **49,** 814–823 (1972)
49. L. M. HOLT, S. E. SYNDERMAN. The amino acid requirements of infants. J.A.M.A. **14,** 124–127 (1961)
50. K. HUTH, J. W. SCHMAHL: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung parenteraler Fettgaben. Infusionstherapie **I,** 133–140 (1974)
51. J. D. JOHNSON, W. L. ALBRITTON, PH. SUNSHINE: Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants. The Journal of Pediatrics **81,** 154–161 (1972)
52. F. JEKAT, F. HAHN: Über die theoretischen und experimentellen Grundlagen der parenteralen Aminosäurenversorgung des Menschen. Ernährungs-Umschau **10,** 420–426 (1971)
53. P. JÜRGENS, D. DOLIF: Die Bedeutung nichtessentieller Aminosäuren für den Stickstoffhaushalt des Menschen unter parenteraler Ernährung. Klin. Wschr. **46,** Heft 3, 131–143 (1968)
54. P. JÜRGENS, D. DOLIF, C. PANTELIADIS, C. HOFERT: Untersuchung über den Aminosäurenbedarf Frühgeborener unter den Bedingungen der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie **Sonderheft 2,** 33–43 (1973)
55. P. JÜRGENS, D. DOLIF. C. PANTELIADIS, C. HOFERT: Kontrollierte parenterale Ernährung von Frühgeborenen. Z. f. Ernährungswissenschaft, **Supp. 15,** 69–103 (1973)
56. P. JÜRGENS: Aminosäuren in der parenteralen Ernährung. Infusionstherapie I **Nr. 59,** 41–54 (1974)
57. P. JÜRGENS, D. DOLIF, C. HOFERT, C. PANTELIADIS: Die parenterale Erhährung Frühgeborener. In: Lang, Fekl: Therapie lebensbedrohlicher Zustände bei Säuglingen und Kindern. Anaestesiology and resuscitation. Springer Verlag Berlin, 100–113 (1973)
58. E. KOFRÀNYI: Die biologische Wertigkeit geischter Proteine. Die Nahrung **11,** 863–873 (1967)
59. E. DOFRÀNYI, F. JEKAT, K. BRAND, KLAUS BACKENBERG, B. HESS: Zur Bestimmung der biologischen Wertigkeit von Nahrungsproteinen. XIII. Die Frage der Essentialität von Arginin und Histidin. Hoppe-Seylerś Z. Physiol. Chem **350,** 1401–1404 (1969)
60. H. A. KREBS: The metabolic fate of amino acids. In: Allison, The Mammalian Protein Metabolism, Chap. 5 Academic Press, New York, London (1964)
61. A.KRUSKAL-WALLIS: The Kruskal-Wallis one-way analysis of variance by ranks. In: L. Sachs Angewandte Statistik „Statistische Methoden und ihre Anwendung" Springer Verlag Berlin, 184–194 (1973)
62. K. LANG, W. FEKL: Aminosäurenstoffwechsel und parenterale Ernährung. Med. und Ernährung **10,** 205–212 (1969)
63. V. LARSEN, H. PEDERSEN: Efficiency of amino acid solutions in complete parenteral nutrition. Nutr. Metab. **20 (Suppl. 1),** 27–33 (1976)
64. H. L. LEVY, V. E. SHIH, PH. M. MADIGAN, V. KAROLEWICZ, J. R. CARR: Hypermethionnimia with other hyperaminoacidemias. Amer J. Dis Chil Vol. **117,** 96–103 (1969)

65. MENKES J. H., WELCHER D. W., LEVI H. S., DALLAS J., GRETSKY N. E.: Relationship of elevated blood tyrosine to the ultimate intellectual performance of premature infants. Pediatrics **49,** 218–224 (1972)
66. F. D. MOORE: Metabolic care of the surgical patient. Philadelphia W. B. Saunders Company 25–48 (1959)
67. S. J. D. OKEEFE, P. M. SENDER. W. P. T. JAMES: "Catabolic" loss of body nitrogen in response to surgery. The Lancet, November **2,** 1035–1037 (1974)
68. R. ORTLIEB: Parenterale Ernährung in der Neugeborenenperiode. Mschr. Kinderheilkunde **123,** 77–83 (1975)
69. C. PANTELIADIS, U. TROLL, R. HEXEL: Serumlinolsäurespiegel bei Früh- und Neugeborenen unter fettfreier parenteraler Ernährung. Infusionstherapie **2,** 74–80 (1975)
70. PARTINGTON M. W., MATHEWS J.: The relations of plasma tyrosin level to weight gain of premature infants. Journal of Pediatrics **68,** 749–753 (1966)
71. A. PINTER: Metabolic changes in newborn infants following surgical operations: 1. Blood levels of glucose, plasma-free fatty acids amino nitrogen, plasma amino acid ratio and urea nitrogen. Acta Ped. Acad. Sci. Hungaricae **16,** 171–179 (1975)
72. F. POHLANDT: Cystine: A semi-essential amino acid in the newborn infant. Acta Paediatr. Scand **63,** 801–804 (1974)
73. F. POHLANDT: Referenzwerte für Plasmaaminosäurenkonzentration bei Neugeborenen. Mschr. Kinderheilkunde **125,** 441–443 (1977)
74. W. C. ROSE, R. L. WIXOM, H. B. LOCKHART, G. F. LAMBERT: The amino acid requirements of man. XV The valine requirement; summary and final observations. J. Biol. Chem. **217,** 987–995 (1955)
75. W. C. ROSE, W. J. HAINES, D. T. WARNER: The role of lysine, arginin and tryptophan. J. Biol. Chem. **206,** 421–430 (1954)
76. W. C. ROSE, G. F. LAMBERT, M. J. COON: General procedures; The trytophan requirement. J. Biol. Chem. **211,** 815–827 (1954)
77. W. C. ROSE, B. E. LEACH, M. J. COON, G. F. LAMBERT: IX The phenylanalin requirement. J. Biol. Chem. **213,** 913–9232 (1955)
78. W. C. ROSE, A. BORMAN, M. J. COON, G. F. LAMBERT: X The lysine requirement. J. Biol. Chem. **214,** 579–587 (1955)
79. W. C. ROSE, M. J. COON, H. B. LOCKHART, G. F. LAMBERT: XI The threonine and methionine requirements. J. Biol. Chem. **215,** 101–110 (1955)
80 W. C. ROSE, C. H. EADES, M. J. COON: XII The leucine and isoleucin requirements J. Biol. Chem. **216,** 225–234 (1955)
81. W. C. ROSE, J. E. JOHNSON, W. J. HAINES: The role of valine and methionine. J. Biol. Chem. **182,** 541–556 (1950)
82 W. C. ROSE: The amino acid refquirements of adult man. Nutrition abstracts and reviews **27,** 631 (1957)
83. R. C. G. RUSSEL, C. J. WALKER, S. R. BLOOM: Hyperglucagonaemia in the surgical patient. British Medical Journal 10–12 (1975)
84. K. SCHREIER: Ernährung und geistige Entwicklung. Mschr. Kinderheilkunde **121,** 554–558 (1973)
85. W. SCHRÖTER: Mechanismen der Stoffwechselkontrolle. In: H. Wolf (Hrsg.), G. Joppich Stoffwechsel des Neugeborenen. Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 250–357 (1970)
86. A. T. SHOL, K. D. BLACKFAN: The intravenous administration of cirstalline amino acids ot infants. J. Nutrition **20,** 305–316 (1940)
87. S. E. SNYDERMAN, A. BOYER, E. ROITMAN, L. E. HOLT, P. H. PROSE: The histidin requirements of the infant. Pediatrics **31,** 786–801 (1963)
88. S. E. SNYDERMAN, S. E. HOLT, P. M. NORTON, E. ROITMAN: The plasma aminogram. I. Influence of the level of protein intake and a comparison of whole protein and amino acids diets. Pediat. Res. **2,** 131–144 (1968)
89. S. E. SNYDERMAN: The protein and amino acid requirementes of the infant. In: K. Lang, R. Fekl, M. Halmangyi Therapie lebensbedrohlicher Zustände bei Säuglingen und Kindern. Anaesthesie und Wiederbelebung **72,** 21–36 (1973)
89a. D. H. SPACKMANN, W. H. STEIN, S. MOORE: Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids. Anal. Chem. **30,** 1190–1206 (1958)
90. W. STREMMEL: Zur Pathogenese der Kohlenhydratstoffwechselstörungen nach operativen Eingriffen. Infusionstherapie **4,** 294–304 (1973/74)
91. STURMAN: Absence of cystathionase in human fetal liver: Is cystine essential? Science **169,** 74–76 (1970)
92. E. VINNARS, P. FÜRST, I. L. HERMANSSON, B. JOSEPHSON, P. LINDHOMER: Protein catabolism in the postoperative state and its treatment with amino acid solutions. Acta Chir. Scand. **136,** 95–109 (1969)
93. J. C. WATERLOW: Protein malnutrition and replenishment with protein in man and animal. In: F. Gross: Protein metabolism, Springer Verlag Berlin 90–104 (1962)
94. J. H. WATTS, L. BRADLEY, A. N. MANN: Total N. urea and ammonia excretions of human male subjects fed several nonessential amino acids singly as a chief source of nonspecific N. Metabolism Vol. 14, **No 4,** 504–515 (1965)
95. B. A. WHARTON, B. D. BOWER: Immediate or late feeding for premature babies, a controlled trial. Lancet **II,** 969–972 (1965)
96. P.Y.K. WU, W. OH, A. LUBETKIN, J. METCOFF: "Late edema" in low birth weight infants. Pediatric **41,** 67–75 (1968)